Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



Endocrinologia pediatrica

Numero speciale

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

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

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

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

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

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

Numero chiuso in redazione il 30/04/2017

Sommario



04 Deficit di GH nell'adulto: diagnosi e terapia

Dr.ssa Antonella Klain - Specialista in Pediatria. Dirigente I° livello U.O. di Auxoendocrinologia.
Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon
Napoli

13 Corretto inquadramento della bassa statura

Dr.ssa Antonella Klain - Specialista in Pediatria. Dirigente I° livello U.O. di Auxoendocrinologia.
Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon
Napoli

19 GHD in transizione (AME)

Dr.ssa Antonella Klain - Specialista in Pediatria. Dirigente I° livello U.O. di Auxoendocrinologia.
Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon
Napoli

Deficit di GH nell'adulto: diagnosi e terapia

Dr.ssa Antonella Klain - Specialista in Pediatria. Dirigente I° livello U.O. di Auxoendocrinologia. Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon Napoli

Oggi è ormai riconosciuta una sindrome da deficit di GH (GHD) nell'adulto. I soggetti adulti affetti da tale sindrome presentano caratteristiche alterazioni metaboliche, funzionali e strutturali quali aumento della massa grassa viscerale e riduzione di quella magra, osteopenia e/o osteoporosi, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, riduzione della forza muscolare e della resistenza all'esercizio fisico, aumento della mortalità per accidenti cardio- e cerebro-vascolari, ridotto benessere psico-fisico e quindi ridotta qualità di vita. La diagnosi di GHD, deve essere dimostrata biochimicamente mediante test di stimolo della secrezione di GH. Il test di tolleranza Insulina (ITT) viene considerato il "gold standard" per la diagnosi di GHD. Ad oggi, il GHRH+ARG è il test maggiormente utilizzato nei pazienti con sospetto GHD di origine ipofisaria. La risposta del GH dopo stimolo, al di sotto della quale può essere dimostrato un grave GHD, deve essere correlata al BMI. Studi a breve termine hanno dimostrato che le alterazioni biologiche associate al GHD possono essere revertite in seguito a terapia con GH ricombinante (rhGH).

Introduzione

L'ormone della crescita (GH) è prodotto dalle cellule somatotrope dell'ipofisi anteriore. La sua secrezione è stimolata dall'ormone rilasciante il GH (GHRH) ed è inibita dalla somatostatina; entrambi gli ormoni sono prodotti a livello ipotalamico. La secrezione del GH avviene in modo pulsatile e l'ampiezza dei picchi è maggiore durante la notte; inoltre è massima durante la pubertà e declina gradualmente con l'età sia nell'uomo che nella donna. Il GH agisce attraverso il legame al suo recettore presente sia a livello delle cellule epatiche che in altre presenti in vari organi e tessuti. Dopo essersi legato al suo recettore il GH promuove una serie di eventi a cascata che induce la secrezione dell'insulin like growth factor-I (IGF-I), il quale a sua volta media molte delle azioni biologiche del GH [1].

L'effetto principale del GH, sia diretto che indiretto attraverso suo mediatore periferico l'IGF-I, è quello di indurre e mantenere la crescita staturale. Pertanto, fino ad alcuni anni fa, il GH è stato considerato più per i suoi effetti sulla crescita staturale che per le sue azioni su altri apparati ed il trattamento sostitutivo con rhGH trovava il suo più classico impiego in campo pediatrico nella terapia delle basse stature da deficit dell'ormone della crescita al fine di ottenere un'altezza finale il più possibile corrispondente alle potenzialità genetiche.

Tuttavia, in questi anni sono cresciute le pubblicazioni per confermare l'importanza del GH nel soggetto adulto. Infatti oggi è ormai riconosciuta una sindrome da deficit di GH (GHD) nell'adulto [2,3]. I soggetti adulti affetti da tale sindrome presentano caratteristiche alterazioni metaboliche, funzionali e strutturali quali aumento della massa grassa viscerale e riduzione di quella magra, osteopenia e/o osteoporosi, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, riduzione della forza muscolare e della resistenza all'esercizio fisico, aumento della mortalità per accidenti cardio- e cerebro-vascolari, ridotto benessere psico-fisico e quindi ridotta qualità di vita [2,3]. Studi a breve termine hanno dimostrato che le alterazioni biologiche associate al GHD possono essere revertite in seguito a terapia con GH ricombinante (rhGH) [1,4].

Diagnosi

Le attuali linee guida per la diagnosi di GHD adulti si basano principalmente sulle dichiarazioni del GH Research Society (GRS) Consensus da Port Stevens del 1997. Nel 2007 a Sidney, Australia, la GRS ha organizzato un secondo workshop internazionale per rivedere ed integrare le linee guida già esistenti, grazie agli importanti progressi compiuti negli ultimi anni. E' stato ampiamente accettato che la diagnosi di GHD, deve essere dimostrata biochimicamente mediante test di stimolo della secrezione di GH. Le nuove raccomandazioni sono più estese rispetto a quelle del 1997 e prevedono di sottoporre al test per GHD i seguenti gruppi di pazienti [5]:

-Soggetti con segni e sintomi di malattia ipotalamo-ipofisaria (di origine endocrina, strutturale e/o genetica);

-Soggetti che hanno ricevuto irradiazione cranica o trattamento per tumori in sede cranica;

-Soggetti con danno traumatico cerebrale (TBI) o con emorragia sub aracnoidea.

Per la diagnosi di GHD nel paziente adulto è necessario un solo test di stimolo. La misurazione dei livelli basali di IGF-I, nonché di altri marcatori, è stato considerato incapace di distinguere tra soggetti normali

e soggetti GHD. Normali livelli di IGF-I non escludono un GHD grave, mentre livelli molto bassi di IGF-I sono altamente sospetti per GHD. Pertanto, secondo molti autori, livelli molto bassi di IGF-I, in assenza di altre condizioni cataboliche e/o di malattie epatiche, potrebbero di per sè essere considerati diagnostici di GHD severo. Inoltre, la presenza di tre o più deficit di altri ormoni ipofisari viene considerata altamente predittiva di GHD [6-7].

Il test di tolleranza Insulina (ITT) viene considerato il "gold standard" per la diagnosi di GHD ed il grave GHD viene definito da un picco di GH inferiore a 3 mcg / l. Aimaretti e al. dimostravano che valori di GH dopo stimolo con ITT compresi tra 3 e 5 mcg/L rappresentavano il primo ed il terzo centile di risposta al test in soggetti magri [8].

Tuttavia, questo tipo di test è controindicato in alcune tipologie di soggetti, quali pazienti con evidenza di alterazioni elettrocardiografiche o storia di cardiopatia ischemica, epilessia o insulti cerebrali e pazienti anziani [9]. Nei pazienti che presentano controindicazioni all'esecuzione dell'ITT quindi possono essere utilizzati altri test di stimolo.

Ad oggi, il test da stimolo con glucagone ed i nuovi test massimali, come GHRH in combinazione con arginina (GHRH+ARG) o con altri GH secretagoghi (GHS) (GHRP-6) risultano ben validati nell'adulto. Infatti essi hanno ben definiti limiti di cut-off, sono facilmente riproducibili ed in grado di distinguere tra soggetti normali e soggetti con GHD. I test di stimolo con arginina, clonidina e L- dopa non sono invece considerati utili negli adulti. Per il test al glucagone, così come per l'ITT, il cut-off per la diagnosi di GHD nell'adulto viene definito da un picco di GH inferiore a 3 mcg / l. Ad oggi, il GHRH+ARG è il test maggiormente utilizzato nei pazienti con sospetto GHD di origine ipofisaria. Questo tipo di test è infatti generalmente ben tollerato e privo di effetti collaterali più gravi, quale può essere l'ipoglicemia indotta dall'ITT. Tuttavia, poiché, i test di associazione stimolano sia l'ipotalamo sia l'ipofisi, questo tipo di test potrebbe non identificare un GHD secondario a malattia ipotalamica. Considerando i cut-off suddivisi per BMI, il grave GHD viene definito da un picco di GH inferiore a 11.5 mcg/l nei soggetti magri (BMI<25 Kg/m2) inferiore a 8 mcg/L nei soggetti in sovrappeso (BMI 25-30 Kg/m2), inferiore a 4.2 mcg/L nei soggetti obesi (BMI >30 Kg/m2). Altri GH-secretagoghi, quali GHRP-6, EXERELINA e GHRP-2 possono essere utilizzati in alternativa all'arginina in associazione con il GHRH. La risposta al GHRH+GHS risulta negativamente correlata all'età, è infatti ridotta nei soggetti più anziani, [10] ed al BMI [11-12]. Particolare attenzione è stata posta negli ultimi anni agli effetti del sovrappeso e dell'obesità sulla risposta del GH ai test da stimolo. La secrezione di GH, sia spontanea sia dopo stimolo, è infatti negativamente correlata al BMI. In particolare il picco di GH dopo test di stimolo nei pazienti obesi risulta ridotta. La ridotta secrezione di GH nei soggetti in sovrappeso e nei soggetti obesi potrebbe essere correlata ad alterazioni dei normali meccanismi di controllo neuroendocrini dell'asse GH- IGF-1 e/o ad alterazioni metaboliche quali iperinsulinismo ed aumento dei livelli di acidi grassi liberi [13]. Per tale motivo, la risposta del GH dopo stimolo, al di sotto della quale può essere dimostrato un grave GHD, deve essere correlata al BMI al fine di evitare falsi positivi in soggetti obesi e/o falsi negativi in soggetti magri GHD [13]. Tuttavia, cut-off di risposta del GH ai test da stimolo non sono stati ancora validati per BMI. Per l'ITT, alcuni studi hanno dimostrato che il cut- off classico di 3 mcg/L per la diagnosi di GHD distingue i soggetti non GHD (anche obesi) dai soggetti GHD [14-15]. Mentre per il test al GHRH+ARG il cut off diagnostico di GHD è 4.2 mcg/L [16]. Non esistono dati riguardanti gli altri test da stimolo.

Terapia

L'obiettivo della terapia sostitutiva con GH è la correzione delle alterazioni metaboliche, funzionali e strutturali caratteristiche del GHD. Tutti i pazienti con GHD documentato dovrebbero iniziare terapia sostitutiva. Generalmente, la secrezione di GH è maggiore nei soggetti giovani rispetto agli anziani e nelle donne rispetto agli uomini. La dose iniziale di GH raccomandata è di 3-4 mg/Kg/die con dose giornaliera massima di 25 mg/kg nei pazienti di età inferiore ai 35 anni ed una dose di 12.5 mg/Kg in quelli più anziani. La "Growth Hormone Research Society" ha consigliato di utilizzare una dose iniziale giornaliera di GH di 0.2-0.3 mg/die, rispettivamente negli uomini e nelle donne, e di 0.1mg/die nei soggetti più anziani a prescindere dal peso corporeo del paziente [17]. Infatti, la determinazione in base al peso corporeo non è raccomandata a causa sia dell'ampia variazione interindividuale in termini di assorbimento e sensibilità sia per mancanza di evidenza di utilizzo di dosi più elevate nei pazienti con peso maggiore. Recentemente è stato dimostrato che la sensibilità al trattamento con GH varia a seconda del sesso [18]. Infatti, è stato dimostrato che gli uomini sono più sensibili al trattamento con GH rispetto alle donne, nel migliorare la composizione corporea, il metabolismo lipidico e la massa ossea [18]. Pertanto la scelta delle dosi deve tenere conto non solo dell'età dei pazienti, considerato il fisiologico declino dei livelli di GH con l'età, ma anche del sesso, in modo da poter avere risultati ottimali anche nelle donne. Per quanto riguarda la modalità di somministrazione il GH viene praticato per via sottocutanea preferibilmente nelle ore serali, in modo da simulare quelli che sono i livelli sierici fisiologici

del GH e dell'IGF-I. E' raccomandato che il paziente ipopituitarico in trattamento con rhGH resti a lungo termine sotto la sorveglianza di un endocrinologo, esperto in malattia ipofisarie, in collaborazione con il medico di medicina generale e/o con l'internista. Per la definizione individuale della dose di rhGH, sono necessari in fase iniziale controlli ogni 1-2 mesi. Stabilita la dose di mantenimento, sono sufficienti 1-2 controlli all'anno. Il monitoraggio del trattamento con rhGH prevede la valutazione degli indici biochimici dell'azione del GH, di indicatori della risposta clinica, di eventuali effetti collaterali nonché eventi avversi. Per monitorare la risposta clinica al GH è necessaria la valutazione basale della composizione corporea, della densità minerale ossea, del metabolismo lipido e glicidico e del benessere psicofisico [19]. L'IGF-1 negli adulti è il principale marker sierico per la titolazione della dose di GH. Il suo valore va rilevato almeno una volta all'anno. I livelli di IGF-1 vanno mantenuti nel range fisiologico, stabilito per età e sesso. Generalmente, la terapia con GH è ben tollerata e l'evenienza di effetti collaterali severi è molto rara.

L'unico effetto collaterale finora osservato è la ritenzione di liquidi associata all'inizio della terapia. Tale effetto in genere è transitorio e scompare con la riduzione della dose. Alcuni pazienti adulti, infatti, possono sviluppare edemi, dolori muscolari ed alle articolazioni, come anche sindrome del tunnel carpale se la dose è troppo alta [3,4]. La terapia sostitutiva con GH può determinare insulinoresistenza. Pertanto è importante monitorare lo sviluppo di una ridotta tolleranza al glucosio in pazienti in terapia con GH a lungo termine. La terapia sostitutiva con rhGH non è comunque associata ad un aumento dell'incidenza di diabete mellito. In ogni caso nei soggetti maggiormente predisposti a sviluppare diabete mellito tipo II, quali quelli con familiarità per diabete, anziani ed obesi, è necessario un attento monitoraggio dei valori di glicemia. In caso di sviluppo di diabete mellito, la terapia con GH va proseguita associandola alla normale gestione della malattia [5]. Un importante aspetto da considerare durante terapia a lungo termine con GH è il rischio di recidiva/ricrescita di lesioni ipotalamo-ipofisarie o di lesioni cerebrali responsabili dell'ipopituitarismo ed il rischio di insorgenza di nuove neoplasie. In una recente meta-analisi sul rischio di cancro e livelli di IGF-1 e IGFBP-3 è stata evidenziata un'associazione tra livelli elevati di IGF-1 e cancro della mammella in età premenopausale, neoplasie della prostata e del colon retto, e tra i livelli di IGFBP-3 e cancro della mammella in età premenopausale [20]. Non è stata ancora dimostrata una relazione causa-effetto tra GH e IGF-1 e rischio di cancro. Dati rilevati da studi osservazionali con pazienti in trattamento con rhGH non mostrano un incremento significativo di nuovi tumori e di recidive di neoplasie ipofisarie [21]. Il rischio di recidiva di neoplasia ipofisaria nei pazienti in trattamento con rhGH, valutando i pazienti arruolati negli studi osservazionali, è simile a quello dei pazienti non trattati. Tuttavia, il trattamento con GH va sospeso nei pazienti con neoplasia in atto.

Effetti della terapia con rhGH nell'adulto con GHD

Composizione Corporea e Muscolo

I pazienti adulti con GHD presentano modificazioni della composizione corporea [2,3]. Essi presentano un peso corporeo superiore rispetto al loro peso ideale. L'incremento ponderale e' dovuto ad un eccesso di grasso corporeo. Infatti, essi presentano un incremento della massa grassa, con una caratteristica distribuzione del grasso a livello addominale, ed una riduzione della massa magra [1-4]. Inoltre, tali pazienti presentano una riduzione dell'acqua extracellulare rispetto ai soggetti normali [1-4]. Tali alterazioni sono presenti in misura maggiore nei pazienti con deficit ormonale insorto in età pediatrica che in quelli con deficit acquisito in età adulta [22]. Inoltre, è stato dimostrato che le alterazioni della composizione corporea sono correlate alla severità del GHD, valutata come risposta del GH al test al GHRH+ARG [23]. Più recentemente, si è osservato che pazienti adulti con GHD parziale, definito da un picco di GH dopo ITT tra 3-7 µg/l, presentano alterazioni della composizione corporea simile a quella descritta per i soggetti con GHD severo; questi pazienti presentano un incremento della massa grassa totale di circa 3.5 kg ed una riduzione della massa magra di circa 5.5 kg. Inoltre, pazienti con GHD severo presentano una ridotta massa e forza muscolare ed una ridotta capacità all'esercizio fisico aerobico. Numerosi studi hanno dimostrato una significativa riduzione della massa grassa totale in risposta alla terapia con rhGH con un effetto predominante a livello di quella viscerale già evidenti dopo 6 mesi dall'inizio della terapia [24-26]. La terapia con rhGH determina un aumento della massa magra, che tuttavia, appare meno importante rispetto ai cambiamenti della massa grassa [25, 27-29].

Diversi studi hanno cercato di stabilire se il cambiamento nella massa muscolare potesse tradursi in una maggiore capacità all'esercizio fisico. Alcuni autori hanno dimostrato un aumento della forza isometrica ed isocinetica [30-32]. Dieci anni di terapia sostitutiva con rhGH migliorano la forza muscolare, tale effetto è evidente già dopo 6 mesi di terapia, ed in parte proteggono dal normale declino della forza muscolare e della funzione neuromuscolare età-correlate [33].

Inoltre, la terapia con rhGH determina un aumento nella capacità e nella performance all'esercizio fisico [34-37]. Gli adulti in terapia sostitutiva con rhGH migliorano e normalizzano la performance all'esercizio fisico massimale e submassimale; questi cambiamenti potrebbero essere correlati all'aumento della massa magra e della massa muscolare [35].

Metabolismo osseo

Il GH non solo stimola la crescita longitudinale delle ossa durante l'età evolutiva ma agisce sul ricambio osseo durante tutta la vita [1-4, 38]. In vitro, il GH direttamente e l'IGF-1 stimolano l'attività sia degli osteoblasti sia degli osteoclasti inducendo un incremento del turnover osseo in entrambi i processi di formazione e di riassorbimento osseo [38-39]. Recettori per GH ed IGF-1 sono presenti sugli osteoblasti. Nei normali modelli ossei, i processi di riassorbimento osseo sono accoppiati a quelli di formazione e ad ogni incremento nei processi di riassorbimento corrisponde un incremento nei processi di formazione. In studi a breve termine con rhGH ed IGF-1 sull'uomo, l'incremento dei markers di formazione precedeva quello dei markers di riassorbimento suggerendo una stimolazione diretta sui processi di formazione [39].

E' stato dimostrato, che i pazienti adulti con GHD presentano una significativa riduzione della densità minerale ossea (BMD) soprattutto a carico del tessuto trabecolare [1-4, 38,40] con un incremento del rischio di fratture osteoporotiche a livello della colonna vertebrale [1-4, 38]. Sia i marker di formazione che quelli di riassorbimento osseo risultano ridotti in tali pazienti. Le alterazioni a carico del turnover e della massa ossea sono più evidenti quanto più è severo il deficit di GH, valutato mediante il test al GHRH+ARG. Come mostrano studi recenti, la terapia sostitutiva con rhGH ha importanti effetti sul metabolismo osseo [1-4, 38] Infatti, mentre i marker biochimici di "turn-over" osseo aumentano già dopo sei mesi di terapia, un incremento del contenuto e della densità minerale ossea risulta evidente solo dopo terapia a lungo termine con rhGH [1-4, 38] Questo è in accordo con il modello bifasico dell'azione del GH sull'osso. Infatti, il GH inizialmente, nei primi 6 mesi, stimola la formazione ossea con una concomitante perdita di osso, successivamente, i processi di formazione aumentano fino al "punto di transizione", ossia il punto in cui i processi di formazione superano quelli di riassorbimento, con conseguente aumento della massa ossea che diventa evidente dopo circa 12-18 mesi di trattamento. Il trattamento a lungo termine con rhGH c'è un significativo aumento nella BMD che continua ad aumentare dopo 2 anni e rimane stabile dopo 12 mesi di sospensione della terapia [38]. Gli effetti della terapia con rhGH sul "turn-over" e sulla massa ossea sembrano meno rilevanti nei pazienti con deficit di GH insorto in età adulta rispetto a quelli con deficit di GH insorto in età pediatrica [22]. Ciò, probabilmente, è dovuto al raggiungimento di un normale picco di massa ossea nei pazienti che acquisiscono il deficit in età adulta [17,41]. E' riportato che gli uomini con GHD sono più sensibili delle donne alla terapia sostitutiva con GH nel migliorare la massa ossea e che pazienti con un più basso BMD pre- trattamento rispondono con un maggior incremento della BMD. Recentemente, Rota et al. hanno dimostrato che 2 anni di terapia sostitutiva con rhGH normalizzano i liveli di IGF-1, determinano un aumento della massa ossea ed un miglioramento del turnover osseo sia negli uomini che nelle donne senza alcuna differenza tra i due gruppi, ammesso che la dose di GH sia modulata sulla base dei livelli di IGF-1 [42]. Inoltre, le donne che assumono estrogeni per via orale dovrebbero assumere una dose di GH più alta di circa il doppio rispetto agli uomini ed alle donne non trattate per ottenere effetti simili sulla densità e sul turnover osseo. Ancora pochi sono gli studi sulla frequenza delle fratture nei pazienti GHD. In un recente studio Mazziotti e al. hanno valutato la prevalenza di deformità vertebrali radiologiche in pazienti con GHD non in terapia sostitutiva con rhGH dimostrando una più alta frequenza di deformità vertebrali radiologiche e quindi una più alta prevalenza di fratture vertebrali rispetto a pazienti GHD in terapia sostitutiva. Al contrario, pazienti in terapia con rhGH a lungo termine presentavano un basso numero di deformità vertebrali. Pazienti che avevano iniziato precocemente il trattamento con rhGH dopo diagnosi di GHD non presentavano un aumento nel numero di fratture vertebrali rispetto ai controlli [43].

Rischio cardiovascolare

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che pazienti adulti ipopituitarici con GHD, in terapia sostitutiva per i deficit di tutte le tropine ipofisarie ma non per il GHD, presentavano un'aspettativa di vita ridotta rispetto ai soggetti di controllo ed un incremento della mortalità raddoppiato per malattie cardio- e cerebrovascolari [44-47]. Inoltre, sebbene molti fattori possano contribuire ad aumentare questo rischio, era stato suggerito che un ruolo predominante fosse svolto proprio dal GHD. I meccanismi patogenetici alla base di tale aumentata mortalità non sono ancora del tutto chiari, ma diverse alterazioni riscontrabili in tali pazienti possono essere chiamate in causa. L'aumentata mortalità per accidenti cardiovascolari nei pazienti con GHD sembrerebbe determinata dalle alterazioni della composizione corporea, del metabolismo lipidico, della pressione arteriosa, dall'insulino-resistenza e

dallo stato infiammatorio cronico oltre che dalle alterazioni strutturali e funzionali a carico del cuore. Infatti, sono documentate alterazioni dei processi coagulativi e della percentuale di grasso viscerale, del metabolismo delle lipoproteine ed un aumento dello spessore intimale delle carotidi in tali soggetti [1-4]. Tali alterazioni aumentano il rischio coronarico contribuendo a determinare la maggiore incidenza di mortalità per malattie cardiovascolari[1-4, 48].
In particolare, il GH svolge un importante ruolo nel controllo dell'omeostasi lipidica. Infatti, i pazienti con GHD presentano un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale e delle LDL e dei trigliceridi, ed una riduzione dei livelli di HDL-colesterolo [1-4]. La terapia sostitutiva con rhGH determina un miglioramento del profilo lipidico. I livelli sierici di colesterolo totale e di LDL generalmente si riducono. Mentre, i livelli sierici di HDL aumentano o non si modificano. Invece, i livelli di trigliceridi sembrano non modificarsi in corso di terapia con GH.
Per quanto riguarda il metabolismo glucidico, i pazienti adulti ipopituitarici presentano generalmente insulinoresistenza. La terapia a lungo termine con rhGH, dopo un iniziale peggioramento della sensibilità insulinica (intorno ai 6-12 mesi), determina un miglioramento nei parametri di sensibilità insulina che possono o meno tornare ai valori basali [27, 49]. Questo effetto è stato attribuito agli effetti positivi della terapia sulla composizione corporea, alla riduzione della massa grassa ed all'aumento di quella magra. Inoltre, Svensson e al. hanno dimostrato che 7 anni di terapia con rhGH non modificavano la sensibilità insulinica e che anzi il trattamento sostitutivo poteva proteggere dal normale declino della sensibilità insulinica età- correlato [50].
La maggior parte degli studi, tuttavia, concorda sul fatto che la terapia con rhGH a basse dosi non modifica la sensibilità insulinica. [27, 50-53].
In uno studio Molitch Me e al hanno dimostrato che l'effetto sull' insulino-resistenza è difficile da predire e che ogni singolo paziente presenta una sensibilità insulinica variabile in funzione di differenti parametri quali lo stadio della patologia, dell'assetto metabolico e della composizione corporea.
Per quanto riguarda, la pressione arteriosa, la terapia sostitutiva con rhGH determina una riduzione della pressione arteriosa, con effetti evidenti soprattutto sulla pressione arteriosa diastolica. Gli effetti della terapia con rhGH potrebbero essere determinati dall'aumentata produzione di ossido nitrico (NO) con conseguente riduzione delle resistenze vascolari periferiche e quindi dei valori pressori. I livelli sierici dei markers infiammatori sono aumentati nei pazienti con GHD, infatti questi pazienti hanno un aumento dei livelli sierici di proteina C reattiva (CRP), di interleukina-6 (IL-6) e di omocisteina. L'infiammazione gioca un importante ruolo nello sviluppo di aterosclerosi, ed i markers infiammatori sono predittivi di eventi cardiovascolari. L'iperomocisteinemia è legata allo stress ossidativo, alla disfunzione endoteliale e quindi allo sviluppo di malattia ateroslerotica. La terapia sostitutiva con rhGH a lungo termine riduce i livelli dei markers infiammatori [54-55]. Anomalie nei fattori della coaugulazione, quali elevati livelli di PAI, fibrinogeno e fattore VII, sono stati segnalati nei pazienti adulti GHD. La terapia sostitutiva con rhGH determina una riduzione nei livelli di fibrinogeno, che risultano però essere comunque più elevati rispetto a controlli sani [56-57]. I pazienti con GHD presentano un aumento delle placche ateromasiche a livello delle carotidi e delle femorali rispetto a soggetti di controllo od un aumento dello spessore intima-media (IMT) delle carotidi [58-59].
L'ispessimento di IMT è associato ad un maggiore rischio di sviluppare aterosclerosi ed è direttamente correlato ad aumentata mortalità cardiovascolare. Il ruolo patogenetico del GHD nello sviluppo di anomalie vascolari e disfunzione endoteliale è supportato dagli effetti benefici della terapia con rhGH nel revertire tali alterazioni. Alcuni studi confermavano che 12-24 mesi di terapia sostitutiva determinavano una riduzione dell'IMT [60-61].
Il GH svolge, inoltre, un importante ruolo nel mantenimento della normale struttura e funzione cardiaca. Il GH, direttamente o mediante l'IGF-I, esercita un effetto positivo sulla contrattilità miocardica attraverso un aumento dell'espressione dell'mRNA di specifiche proteine contrattili e l'induzione di una ipertrofia dei miocardiociti [1-4, 48]. Infatti, nei pazienti con GHD sono state riscontrate evidenti alterazioni della struttura e della funzione cardiaca quali una riduzione dello spessore del setto interventricolare e della massa del ventricolo sinistro associata ad una compromissione della funzione ventricolare sinistra con un decremento della frazione di eiezione già in condizioni di riposo [1-4, 48]. Le alterazioni cardiache riscontrate sono in gran parte dipendenti dall'epoca di insorgenza del deficit di GH, sono infatti più marcate nei pazienti in cui il deficit di GH si è manifestato in età giovanile e pertanto nell'epoca dello sviluppo cardiaco [48]. Sei mesi di terapia con rhGH determinano un netto miglioramento dei parametri cardiaci valutati ecograficamente [1-4]. Questo risultato è stato confermato utilizzando l'angiocardiografia radionuclidica all'equilibrio[1-4].

Funzione respiratoria

Poche informazioni sono disponibili, a tutt'oggi, sulla funzione respiratoria dei pazienti adulti con GHD. Alcuni studi hanno evidenziato in tali pazienti una patologia respiratoria con un pattern di tipo restrittivo. Il ripristino della funzione respiratoria in questi

pazienti sembra essere secondario al miglioramento della massa e forza muscolare come pure della performance cardiaca e fisica conseguente alla terapia con rhGH.

Qualità di vita

È noto che i pazienti con deficit di GH presentano una riduzione della qualità della vita, in termini di benessere psico-fisico. Infatti, i pazienti adulti con GHD non trattato presentano una significativa riduzione della qualità della vita in termini di riduzione della vitalità, di isolamento sociale e di alterazioni emozionali che migliorano dopo la terapia sostitutiva con GH. Gli effetti positivi della terapia sono riconducibili al miglioramento delle funzioni cognitive, quali la memoria e la capacità di concentrazione, all'aumento del tono dell'umore, del benessere psichico, della forza fisica [1-4]. In effetti, la valutazione della QOL in questi pazienti presenta una grande variabilità. Tra i pazienti GHD non sostituiti alcuni lamentano una severa riduzione della QOL, mentre altri riferiscono una QOL normale. In particolare, pazienti con GHD ad insorgenza giovanile riferiscono una minore riduzione della QOL [22]. Inoltre, durante terapia sostitutiva con rhGH alcuni pazienti riferiscono un miglioramento della QOL, mentre in altri tale benificio è più limitato o assente.

Interazione tra rhGH ed altre terapie sostitutive

E' importante, prima di iniziare la terapia con rhGH, la valutazione degli altri assi ipotalamo- ipofisari. L'ipopituitarismo è una malattia complessa caratterizzata dal deficit di uno o più ormoni ipofisari. La cura dell'ipopituitarismo richiede complicati regimi terapeutici con quattro o cinque farmaci differenti per dare al paziente una vita attiva e soddisfacente. Lo scopo della gestione terapeutica dei pazienti con ipopituitarismo è quello di migliorare la sintomatologia associata al deficit ormonale, evitare complicanze acute pericolose per la vita e proteggere da complicanze a lungo termine quali osteoporosi e patologie cardiovascolari. La terapia sostitutiva ottimale con idrocortisone, tiroxina, steroidi sessuali, GH e desmopressina nei pazienti con ipopituitarismo è largamente imprecisa e spesso si avvicina, ma non ristabilisce la condizione fisiologica. Inoltre bisogna considerare che esistono diverse possibili interazioni tra le terapie sostitutive ormonali alcune delle quali hanno particolare rilevanza clinica. Nei pazienti con deficit ipofisario pluriormonale (p.e.: panipopituitarismo), il cortisolo dovrebbe essere sostituito per primo, seguito dalla tiroxina e poi dagli steroidi sessuali e, se necessario, per ultimo il GH.

La terapia sostitutiva con rhGH in pazienti adulti ipopitutitarici è associata ad un'apparente diminuzione nella disponibilità di cortisone somministrato. I cambiamenti nel metabolismo del cortisolo sono conseguenza di una modulazione, mediata dal GH dell'espressione e dell'attività dell'enzima 11b-idrossisteroidodeidrogenasi, enzima che converte il cortisone inattivo in cortisolo [62]. Pertanto, la terapia con rhGH potrebbe indurre una crisi surrenalica in pazienti ipopituitarici con insufficienza corticosurrenalica subclinica. Una rivalutazione della riserva ACTH-cortisolo risulta quindi essere necessaria prima di iniziare il trattamento con rhGH, anche in pazienti che presentano una normale funzione basale ipofisi-surrene. Nei soggetti già in terapia sostitutiva per l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene può essere necessario un aggiustamento della dose di glucocorticoidi dopo inizio della terapia con rhGH. Ben conosciute sono le interazioni tra steroidi sessuali e GH. La terapia con estrogeni per via orale, ma non quella per via trans dermica che bypassa il fegato, riduce l'azione biologica del GH, riducendo a livello epatico la sintesi di IGF-1 [63]. Pertanto, donne con GHD in terapia con estropogestinici per via orale necessitano di dosi più alte di GH quando comparate a donne con GHD in terapia con estroprogestinici per via transdermica [64]. La dose di GH dovrebbe essere ridotta nelle donne in epoca perimenopausale dopo aver terminato la terapia sostitutiva con estrogeni. E'anche stato descritto che la sostituzione della terapia estroprogestinica per via orale con quella per via transdermica determina un aumento dei livelli sierici di IGF-1 nelle donne in terapia con GH [65].

Nei maschi, invece, la terapia sostitutiva con testosterone tende ad aumentare i livelli di IGF-I. Pertanto, i pazienti maschi dovrebbero essere stabilmente sostituiti con testosterone prima di diagnosticare un GHD e di intraprendere la terapia con rhGH. La terapia sostitutiva con GH attiva direttamente, o indirettamente attraverso l'IGF-I, la deiodinazione della T4 e stimola la conversione della T4 a T3. Una lenta diminuzione nella concentrazione di FT4 ed un simultaneo incremento di quella di FT3 avviene generalmente dopo l'inizio del trattamento con GH. Questi cambiamenti sono transitori e di solito non richiedono ritocchi nella terapia T4. La riduzione dei livelli di T4 durante il trattamento con rhGH può smascherare un ipotiroidismo subclinico centrale [66].

Da quanto descritto, la diagnosi ed il trattamento dei pazienti ipopituitarici richiedono un'attenta valutazione clinica. I regimi terapeutici ottimali sono spesso un compromesso tra teoria, pratica e convenienza per i pazienti. Riferimenti per trovare le dosi ottimali individuali sono spesso scarsi o perfino non disponibili e prove ed errori sono parte della cura per i pazienti ipopituitarici. Le interazioni tra i diversi ormoni, forse inaspettate da medici inesperti nella diagnosi e nel trattamento dell'insufficienza ipofisa-

ria, mettono in risalto la necessità di seguire questi pazienti in centri specializzati in modo da assicurare ai pazienti ipopituitarici una buona qualità di vita ed un'aspettativa di vita normale.

Conclusioni

Pertanto, da quanto descritto, possiamo concludere che il GHD è un ben definita sindrome clinica nei soggetti adulti responsabile di numerose alterazioni metaboliche, strutturali e funzionali. La terapia sostitutiva con rhGH si è dimostrata in grado di correggere o ridurre la maggior parte delle alterazioni fisiopatologiche del GHD e la qualità di vita.

Bibliografia

1. *Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med 1999; (16): 1206-16.*
2. *De Boer H, Block G-J, Van Der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev. 1995; (16): 63-86.*
3. *Newmann CB, Kleinberg DL. Adult growth hormone deficiency. The Endocrinologist 1998; (8): 178-86.*
4. *Carrol PV, Christ ER. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. J Clin Endocrinol Metab 1998; (83): 382-95.*
5. *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia Ken K Y Ho on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants Pituitary Research Unit, Garvan Institute of Medical Research, 384 Victoria Street, Darlinghurst, Sydney, NSW 2010, Australia*
6. *Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Oct;41(4):511-6. Erratum in: Clin Endocrinol (Oxf) 1994 Dec;41(6):845. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; Jan;42(1):109.*
7. *Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK , Clemmons DR, Chipman JJ, HyposCCS Advisory Board; U.S. HypoCCS Study Group Which patient do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:477-485*
8. *Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab. 1998 May; 83(5):1615-8.*
9. *Ghigo E. Diagnosis of adult GH deficiency. Growth Horm IGF Res 2008; 18:1-16*
10. *Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults Endocrine 2001; 15:pp 29-38),*
11. *Cordido F, Alvarez-Castro P, Isidro ML, Casanueva FF, Dieguez C. Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients. Eur J Endocrinol. 2003 Aug;149(2):117-22.*
12. *Cordido F, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. Massive growth hormone (GH) discharge in obese subjects after the combined administration of GH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for a marked somatotroph secretory capability in obesity.. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Apr; 76(4):819-23.*
13. *Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Pagano L, Pizza G, Lombardi G, Aimaretti G, Colao A. Appropriate use of stimulation tests and insulin-like growth factor-I in obesity. J Endocrinol Invest. 2008 Sep; 31(9 Suppl):21-6. Review.*
14. *Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May; 87(5):2067-79.*
15. *Hoffmann DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC and Ho KKY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 343:pp 1064-1068).*
16. *Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. Eur J Endocrinol. 2005 Aug;153(2):257-64.*
17. *Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with Growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; (83): 379-81.*
18. *Johansson AG, Engstrom BE, Ljunghall S, Karlsson FA, Burman P. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999; (84): 2002-7.*
19. *Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G, Management of growth hormone deficiency in adults. Growth Horm IGF Res 2007; 17:441-462*
20. *Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet. 2004 Apr 24;363(9418):1346-53*
21. *Frajese G, Drake WM, Loureiro RA, Evanson J, Coyte D, Wood DF, Grossman AB, Besser GM, Monson JP. Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5172-5*
22. *Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):82-8.*
23. *Savastano S, Di Somma C, Belfiore A, Guida B, Orio F Jr, Rota F, Savanelli MC, Cascella T, Mentone A, Angrisani L, Lombardi G, Colao A. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. J Endocrinol Invest. 2006 Jun;29(6):536-43.*
24. *Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjostrom L, Isaksson OG. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:309–317*
25. *Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schlechte J, Sharma M, Thorner MO, Vance ML. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2048–2056*
26. *Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, Anyaoku V, Haida A, Ariff B, Murphy M, Thomas E, Robinson S, Foale R, JohnstonDG. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3762–3769*

27. Al-Shoumer K, Page B, Thomas E, Murphy M, Beshyah SA, Johnston DG. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults. Eur J Endocrinol 1996; 135:559–567

28. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, Lockhart S, Burnand KG, Salomon F, Sonksen PH, Russell-Jones D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone in adult GH deficient patients. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2596–2602

29. Attanasio A, Howell S, Bates P, Frewer P, Chipman J, Blum WF, Shalet SM. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient GHD patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3368–3372

30. Svensson J, Stibrant Sunnerhagen K, Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age and gender related changes in isometric and isokinetic muscle strength. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2061–2069

31. Johannsson G, Grimby G, Sunnerhagen K, Bengtsson B. Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2877–2884

32. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. Appl Physiol 1991; 70:688–694

33. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Ten years of growyh hormone replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):809-16

34. Woodhouse LJ, Asa SL, Thomas SG, Ezzat S. Measures of submaximal aerobic performance evaluate and predict functional response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4570–4577

35. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. II. Effects on exercise performance. J Appl Physiol 1991; 70:695–700

36. Elgzyri T, Castenfors J, Hagg E, Backman C, Thoren M, Bramnert M. The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with-GHdeficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61:113–122

37. Jorgensen J, Thuesen L, Muller J, Ovesen P, Skakkebaek N, Christiansen J. Three years of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. Eur J Endocrinol 1994; 130:224–228

38. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. Endocrine Rev 1998; (19): 55-79

39. Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sørensen OH, Ljunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Jan;81(1):44-8

40. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone (GH) deficiency in adult patients with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 1999; (84): 1919-24.

41. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Barsanti S. The effect of long term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainance of peak bone mass. J Clin Endocrinol Metab 1996; (81): 3077-83

42. Rota F, Savanelli MC, Tauchmanova L, Savastano S, Lombardi G, Colao A, Di Somma C. Bone density and turnover in young adult patients with growth hormone deficiency after 2-year growth hormone replacement according with gender. J Endocrinol Invest. 2008 Feb; 31(2):94-102.

43. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. J Bone Miner Res. 2006 Apr;21(4):520-8. Epub 2006 Apr 5

44. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet. 1990 Aug 4;336(8710):285-8

45. Stewart PM, Sheppard MC. Mortality and hypopituitarism. Growth Horm IGF Res. 1999 Apr;9 Suppl A:15-9.

46. BaTes AS, Van't Hoff W, Clayton RN. Life expectancy in hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab (1996),81:1169-1172

47. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet. 2001 Feb 10;357(9254):425-31.

48. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. Clin Endocrinol 2001; (54): 137-154

49. Fowelin J, Attvall S., Lager I., Bengtsson BA. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with hormone deficiency, Metabolism 1993; 42:1443-1447

50. Svensson J, Fowelin J, Landin K, Bengtsson BA, Johansson JO. Effects of seven years of GH- replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 2002 87:2121–2127

51. Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, Cunningham J. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:153–159

52. Yuen K, Cook D, Ong K, Chatelain P, Fryklund L, Gluckman P, Ranke MB, Rosenfeld R, Dunger D. The metabolic effects of short-term administration of physiological versus high doses of GH therapy in GH deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57:333–341

53. Segerlantz M, Bramnert M, Manhem P, Laurila E, Groop LC. Inhibition of lipolysis during acute GH exposure increase insulin sensitivity in previously untreated GH-deficient adults. Eur J Endocrinol 2003; 149:511–519

54. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. Ann Intern Med. 2000 Jul 18;133(2):111-22.

55. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone (GH) administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr;86(4):1518-24

56. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Cuocolo A, Spinelli L, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12-month prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1088–1093

57. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios ACardiovascular risk of young growth-hormone- deficient adolescents. Horm Res . 2003; 60:291–296

58. Colao A, Di Somma C, Rota F, Di Maio S, Salerno M, Klain A, Spiezia S, Lombardi G. Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2659-65. Epub 2005 Feb 15

59. Colao A, Di Somma C, Filippella M, Rota F, Pivonello R, Orio F, Vitale G, Lombardi G. Insulin-like growth factor-1 deficiency determines increased intima-media thickness at common carotid arteries in adult patients with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Sep;61(3):360-6

60. *Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y, Berthezène F. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency J Clin Endocrinol Metab. 1999 Apr;84(4):1329-33.*

61. *Colao A, Di Somma C, Rota F, Pivonello R, Savanelli MC, Spiezia S, Lombardi G. Short-term effects of growth hormone (GH) treatment or deprivation on cardiovascular risk parameters and intima-media thickness at carotid arteries in patients with severe GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2056-62. Epub 2005 Jan 25.*

62. *J.U. Weaver, L.Thaventhiran, K.Noonan, et al.. The effect of growwth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitry adults, Clin. Endocrinol. (Oxf) 1994; 41:639-648.*

63. *Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG, Duncan MW, Umpleby M, Ho KK. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Dec;281(6):E1191-6.*

64. *Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab. 1999nov;84(11):3956-60.*

65. *Janssen YJ, Helmerhorst F, Frölich M, Roelfsema FA switch from oral (2 mg/day) to transdermal (50 microg/day) 17beta-estradiol therapy increases serum insulin-like growth factor-I levels in recombinant human growth hormone (GH)-substituted women with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:464-467.*

66. *Jørgensen JO, Ovesen P, Juul A, Hansen TK, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Impact of growth hormone administration on other hormonal axes. Horm Res. 1999;51 Suppl 3:121-6.*

Corretto inquadramento della bassa statura

Dr.ssa Antonella Klain - Specialista in Pediatria. Dirigente I° livello U.O. di Auxoendocrinologia. Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon Napoli

Premesse

Recenti stime indicano una prevalenza dell'ipostaturalismo di circa 1 caso ogni 33 persone. Tuttavia in letteratura non mancano studi che abbiano correlato la bassa statura con una maggiore longevità ed un minor rischio di ammalarsi di patologie tumorali conferendo quindi all'ipostaturalismo un ruolo quasi vantaggioso nella selezione della specie (1).

La statura deve essere considerata, come altri caratteri quali l'intelligenza o il peso corporeo, un tratto multifattoriale ovvero determinato da una componente genetica e da una ambientale. Sappiamo infatti che l'altezza rientra quasi sempre in un preciso target genetico familiare, a sua volta determinato dalla razza di provenienza e da altri fattori genetici; ma è anche evidente la notevole differenza staturale tra soggetti dello stesso ambito familiare per l'intervento di diversi agenti modificatori, di natura acquisita, quali l'alimentazione, lo stile di vita, l'intervento di patologie sistemiche o di squilibri ormonali. In campo medico definire i limiti patologici di un tratto multifattoriale complesso come l'altezza non è mai facile o categorico. Si deve necessariamente tener conto dell'andamento di quel valore in una popolazione sana di riferimento che abbia caratteristiche di età, sesso e provenienza simili. La misurazione del tratto nella popolazione sana permette di tracciare quella che in statistica viene definita una curva Gaussiana, vale a dire un andamento del tratto multifattoriale "a campana" ai cui estremi si collocano i valori di più raro riscontro e che possono essere catalogati come limiti di normalità. In pediatria questo concetto è ben rappresentato dall' utilizzo dei percentili, vale a dire dal paragone del dato estemporaneo del paziente con quello della popolazione sana, con la possibilità di valutare quanto esso si discosta dalla media. Nel caso dell'altezza si definisce "bassa" una statura con misura inferiore al 3° percentile di riferimento.

Bassa statura armonica e disarmonica

Valutazione clinica della bassa statura armonica

Pur essendo una pratica routinaria e di semplice esecuzione, nella misurazione e definizione della statura di un paziente pediatrico vengono spesso commessi errori simili e ripetitivi, con il risultato di non praticare accertamenti necessari in condizioni patologiche o di eseguire esami di accertamento, a volte anche invasivi, in pazienti che rientrano in parametri di crescita fisiologici. Quelli di più frequente riscontro sono dovuti all'impiego di mezzi di misurazione o percentili non idonei, alla mancata interpretazione dell'andamento staturale familiare e del paziente in una finestra di tempo di almeno 6-12 mesi, ad una errata interpretazione degli esami di laboratorio di I° livello ed alla raccolta di misurazioni scorrette. Tutte queste condizioni possono facilmente essere evitate con un attento esame clinico che, in alcuni casi, può anche far porre diagnosi precoce.

L'inquadramento clinico del paziente con bassa statura non può avvalersi della sola misurazione canonica di altezza, peso e circonferenza cranica ma presuppone una valutazione globale della struttura corporea. Sappiamo, infatti, che alcune forme di bassa statura presentano peculiari caratteristiche cliniche. La maggior parte delle cause che determina ipostaturalità provoca un ritardo dell'accrescimento omogeneo, configurando la bassa statura proporzionata. Esistono indici e rapporti auxologici precisi che aiutano il medico nella valutazione della proporzione ed armonicità dei segmenti corporei, in aggiunta alla capacità visiva soggettiva di notare durante la visita eventuali dimorfismi ed asimmetrie. I principali sono:

- lo SPAN, ovvero la ampiezza dell'apertura degli arti superiori
- il rapporto dello SPAN con l'altezza in piedi (SPAN/H)
- l'altezza da seduto (S.H.)
- il rapporto della S.H. con l'altezza in piedi (S.H./H)
- la lunghezza del segmento inferiore (S.I.)

Il rapporto SPAN/H raramente risulta inferiore a 0,96 cm, mentre il rapporto S.H./H si attesta generalmente tra 0,55 e 0,65 cm in fascia di età compresa tra 13 e 16 anni (2).

Se un paziente, con o senza bassa statura, presenta valori di questi rapporti distanti dal range di normalità significa che la sua altezza mostra segni di sproporzione tra lo sviluppo del tronco e degli arti o tra lo sviluppo del segmento inferiore e superiore.

Inoltre anche lo sviluppo dell'arto di per sè influenza i parametri auxologici: l'ipoplasia dei segmenti prossimali, centrali o distali determina rispettivamente la rizo, meso ed acro - melia e si accompagna a forme di bassa statura molto peculiari (ad esempio la spiccata rizomelia nelle sindormi ipo-acondroplasiche).

Valutazione clinica della bassa statura disarmonica

La determinazione di indici e rapporti, pur non denotando con certezza la presenza di una patologia, deve far prendere in considerazione nella diagnosi differenziale le condizioni in cui tali asimmetrie sono descritte: sindrome di Marfan, sindrome di Turner, sindrome di Klinefelter, displasie osse, ipo-acondroplasie e tante altre sindromi. Molte di queste condizioni, oltre ad essere per lungo tempo paucisintomatiche, sono nella maggior parte dei casi dominanti, vale a dire trasmissibili al 50% della prole e pertanto quasi sempre presenti in più soggetti di ogni generazione di quella famiglia. Questo è il motivo per cui queste basse stature vengono di frequente etichettate come "familiari" ovvero benigne, con il risultato di non praticare approfondimenti diagnostici e terapie adeguate.
E' da sottolineare, quindi, che il riscontro di un ipostaturalismo anche nei genitori ed in altri membri della famiglia del paziente non deve far escludere la presenza di condizioni patologiche meritevoli di ulteriori accertamenti, terapia e/o follow up.

Sindrome di Turner

Inquadramento della paziente con sindrome di Turner

La sindrome di Turner è l'anomalia dei cromosomi sessuali più comune nelle donne. Si verifica in 1 ogni 1500-2500 bambine nate vive (3). La costituzione cromosomica può essere l'assenza di un cromosoma X (cariotipo 45, X) o la presenza di un mosaicismo (cariotipo 45, X / 46, XX) ed altre anomalie strutturali del cromosoma X. Le anomalie tipiche della sindrome di Turner comprendono: bassa statura, disgenesia gonadica, pterigio del collo, attacco basso sulla nuca del capillizio, facies, torace ampliato con un aumento della distanza tra i capezzoli (teletelia), linfedema, cubitus valgo, tiroidite autoimmune con o senza ipotiroidismo, malformazioni renali, cardiovascolari, alterazioni uditive e deterioramento cognitivo in alcune attività, sebbene l'intelligenza media sia considerata nei range della norma (4).
La bassa statura è il ritrovamento più comune di sindrome di Turner. Spesso vi è leggero ritardo della crescita nella fase intrauterina seguito da una progressiva riduzione del tasso di crescita durante l'infanzia con assenza dello spurt puberale dovuto alla frequente mancanza di pubertà spontanea (5). I pazienti con sindrome di Turner non trattata hanno un'altezza media in età adulta di 136-147 cm (6).

Le opzioni terapeutiche per la sindrome di Turner sono concentrate sulle manifestazioni cliniche associate ed in particolare includono: terapia chirurgica delle malformazioni (principalmente cuore), terapia sostitutiva con estrogeni (a causa della disgenesia gonadica) e la supplementazione di somatotropina (per migliorare l'accrescimento staturo/ponderale). Comuni sono anche diverse patologie autoimmunitarie, i problemi dell'udito ed alcuni problemi psicologici che possono richiedere trattamenti specifici.
I meccanismi che determinano la bassa statura nei pazienti con sindrome di Turner non sono ancora stati pienamente compresi, poiché non vi è carenza di ormone della crescita: probabilmente si verifica un'azione sinergica tra una ridotta risposta all'azione dell'ormone somatotropo ed una più o meno lieve diplasia dello sviluppo scheletrico (7).
Lo studio dell'ormone della crescita (GH o somatotropina) e degli ormoni la cui secrezione è mediata dal GH, denominati fattori di crescita insulino-simili (IGFs o somatomedine) è sempre stato considerato importante ai fini del chiarimento patogenetico del deficit di crescita nella sindrome di Turner. I primi studi, pur evidenziando una carenza di GH in alcuni casi, dimostravano che nella maggior parte delle sindromi di Turner i livelli di questi ormone, valutati con metodi diversi, erano normali (8). Indagini più recenti, tuttavia, hanno rivelato che la produzione spontanea di GH, misurata nell'arco di 24h o durante le ore notturne, è inferiore alla norma dagli 8 anni di vita in poi (9). Il deficit di GH nella sindrome di Turner si differenzia da quello osservabile nelle malattie dell'ipotalamo e dell'ipofisi per il fatto che può essere parzialmente corretto mediante la somministrazione di estrogeni (a somiglianza di quanto avviene nelle bambine sane durante la pubertà), quando l'aumento di estrogeni provoca un fisiologico aumento di GH ed IGFs. Poiché in alcune bambine lo spurt puberale è in parte dovuto ad un aumento di GH stimolato dagli estrogeni, si può ipotizzare che la ridotta velocità di crescita presente nelle sindromi di Turner dopo il nono anno di vita sia parzialmente causata da questo deficit relativo e funzionale di GH. Ne consegue che a questa età una terapia sostitutiva con GH, dovrebbe far aumentare la velocità di crescita ma non è chiaro quanto contribuisca all'instaurarsi del deficit accrescitivo una anomala azione del GH sui tessuti in accrescimento rispetto alla carenza effettiva dell'ormone. Inoltre va considerato che nelle pazienti affette da sindrome di Turner vi è anche un deficit nella produzione degli ormoni ad azione mascolinizzante (androgeni) che sono comunque responsabili di caratteri sessuali secondari quali lo sviluppo della peluria ascellare e pubica. Gli attributi sessuali propri della donna adulta non possono pertanto svilupparsi fisiologicamente in as-

senza della normale produzione di suddetti ormoni. Considerando che nella sindrome di Turner, come per altre condizioni genetiche, fornire un normale aspetto fenotipico alle pazienti risulta di primaria importanza, la somministrazione di estrogeni per sviluppare seno, vagina ed utero risulta di primaria importanza. Nei soggetti sani a partire dai 9 anni, fino a 2-4 anni dopo, si osserva un incremento nella secrezione dell'estradiolo che raggiungerà i livelli delle donne adulte. Lo sviluppo sessuale completo avviene, generalmente, tra i 14 e 15 anni, con comparsa del primo ciclo mestruale (menarca) intorno ai 12-13 anni. Per riprodurre una condizione fisiologica nelle pazienti si comincia a somministrare estrogeni a basse dosi che vengono poi gradualmente aumentate della stessa quantità ad intervalli di circa 6 mesi fino ad un range in età adulta tra 0,6 e 1,25 mg. Si assocerà poi il progesterone per un periodo determinato del ciclo terapeutico mensile in modo da procurare uno sfaldamento della mucosa uterina e di conseguenza una sorta di flusso mestruale. Durante la terapia, gli estrogeni non solo promoveranno uno scatto della crescita staturale durante la pubertà ma accelereranno anche la chiusura delle cartilagini epifisarie, dove si realizza la crescita longitudinale ossea. L'arresto dell'incremento staturale si verifica, generalmente, intorno ai 16 anni (9). L'utilizzo dell'ormone della crescita incrementa, invece, la crescita staturale senza provocare una eccessiva maturazione ossea.

Terapia con ormone somatotropo nella paziente con sindrome di Turner

La terapia con GH è stata applicata con successo per 30 anni nei pazienti con deficit di GH. Fino al 1982 l'ormone veniva estratto da ipofisi umane ed era perciò disponibile in quantità molto limitata e con rischio elevato di contaminazione necrotica. La successiva produzione di GH ricombinante prodotto su larga scala ha permesso l'applicazione della terapia sostitutiva ad ampie casistiche di pazienti affetta da sindrome di Turner con risultati eccellenti. Le ragioni di tali risultati sono anche da ricercarsi nelle più alte dosi attualmente impiegate e nell'ottimizzazione dell'azione biologica del GH attraverso la somministrazione giornaliera, che meglio mima la secrezione spontanea dell'ormone. Le dosi di GH attualmente consigliate sono comprese tra 0,037 e 0,045mg/Kg/Die, in unica somministrazione quotidiana serale. La terapia deve essere individualizzata ed adattata nel corso del follow up, in base alla velocità di crescita ed ai livelli di IGF-1 che in queste pazienti tendono ad essere superiori rispetto ai pazienti con deficit di GH classico ed isolato (9, 10).

Sebbene sia possibile incrementare il dosaggio pro Kg in caso di necessità, esso si associa a maggiori livelli circolanti di IGF-1 e necessita pertanto di monitoraggi più frequenti ed attenti (10). L'outcome accrescitivo delle pazienti trattate è influenzato dall'altezza familiare, ricavabile dalla statura dei genitori, dall'età di inizio della terapia e dall'altezza presente senza terapia, dalla velocità di crescita nel primo anno di trattamento, dalla durata del trattamento e dalla dose utilizzata. Diversi lavori scientifici hanno dimostrato il beneficio del trattamento precoce con GH anche a partire da un'età inferiore ai 4 anni (10). Pertanto, la terapia con GH andrebbe cominciata appena si nota un rallentamento della velocità di crescita, d'accordo con i genitori adeguatamente informati su benefici e rischi della terapia. Generalmente la terapia con GH viene continuata fino al raggiungimento della statura adulta ovvero in presenza di curva di crescita che documenta guadagno staturale inferiore ai 2 cm/anno. Il trattamento con GH nelle pazienti affette da sindrome di Turner, infine, ha anche effetti positivi sul metabolismo, riducendo la massa grassa e migliorando il profilo lipidico. Un attento monitoraggio del metabolismo glicidico è raccomandato in tutti i casi durante il trattamento con GH, in quanto i dati sul metabolismo insulinico in corso di terapia sono ancora in parte controversi (16). Patologie quali il diabete, la pancreatite, l'ipertensione endocranica sembrano più frequenti nelle pazienti con sindrome di Turner sotto trattamento con Gh rispetto a quelle non in terapia (10).

Aderenza e compliance alla terapia con GH biosintetico

Il follow up semestrale per i pazienti in terapia con GH è sia consigliato per monitorare la velocità di crescita, l'eventuale effetto del GH sull'apparato scheletrico, i livelli di IGF-1 – TSH ed emoglobina glicata circolanti, ma anche per verificare l'aderenza alla somministrazione del farmaco (11). Su quest'ultimo punto sono stati condotti, recentemente, diversi studi che hanno portato alla luce alcuni importanti elementi da considerare nell'intraprendere e/o proseguire una terapia sostitutiva impegnativa e costosa come quella con GH biosintetico.

In particolare negli utlimi anni è stato dimostrato che l'autosomministrazione del farmaco e l'età puberale sono due fattori predittivi negativi della compliance terapeutica, risultando in 2/3 dei casi fattori presenti nei pazienti che non assumevano regolarmente il GH (12). Tale scarsa tolleranza alla terapia non è di raro riscontro nella pratica clinica ed è già stata dimostrata nella gestione di altre patologie croniche che necessitano di assunzione giornaliera di farmaco, quali il diabete mellito o l'ipotiroidismo (12).

E' stata riportata anche un'associazione tra la mancata aderenza alla terapia e diversi altri fattori: la poca informazione circa le conseguenze delle dosi manca-

te, il fastidio fisico e psichico derivante dalla iniezione del GH, la delusione circa i risultati ottenuti e lo scarso contatto con il personale medico di riferimento (13). I pazienti dovrebbero essere adeguatamente informati riguardo la necessità giornaliera della somministrazione ed eventualmente supportati da personale dedicato per soddisfare eventuali richieste aggiuntive sia pratiche, inerenti il device utilizzato, che teoriche, riguardanti aspetti terapeutici e/o prognostici. Ulteriori elementi correlati negativamente all'aderenza giornaliera alla terapia sono risultati, inoltre, lo stile di vita del paziente e dei genitori, lo stato socio economico e culturale della famiglia, i rapporti con il medico di riferimento e, non ultimo, il tipo di dispositivo utilizzato per la somministrazione ed il grado di dolore provocato (14). In particolare appare importante per il paziente, soprattutto in età puberale, la possibilità di utilizzare device poco ingombranti e vistosi o la praticità di poter trasportare il farmaco in condizioni agevoli, soprattutto per pazienti che si spostano con frequenza dall'ambiente domestico. Frequentemente, infatti, le somministrazioni giornaliere non vengono praticate per impegni sociali (con gli amici o con la scuola) in occasione dei quali il paziente in età puberale preferisce non mostrare dispositivi, fiale o altri elementi che possano metterlo in una condizione di "diversità".
Fattore influente è anche la durata delle terapia: i pazienti con storia più lunga di trattamento sono quelli che più spesso cominciano a diminuire la compliance alla terapia nelle fasi finali/puberali dello stesso. Il risultato di tutti questi fattori è una non ottimale aderenza alla terapia con GH che si traduce in una deflessione della velocità di crescita, in una minore statura definitiva ed in una maggiore spesa economica (15).

Valutazione del paziente SGA

L'ormone della crescita ricombinante rappresenta un presidio farmacologico molto importante per migliorare l'accrescimento e la composizione corporea (diminuendo il rapporto massa grassa/massa magra) nei bambini con deficit di GH, e per stimolare la crescita dei bambini con insufficienza renale cronica, sindrome di Turner, di Prader-Willi o con peso alla nascita inferiore alle 2 deviazioni standard (DS), secondo i percentili di riferimento (percentili di Bertino), con o senza pregresso ritardo di crescita intrauterino.
La diagnosi di deficit di GH rimane la più difficoltosa dal punto di vista clinico a causa del continuum che vi è tra un deficit severo di tale ormone e la condizione di normalità e, inoltre, a causa dei "cut-offs" convenzionali arbitrariamente stabiliti per poter porre diagnosi di deficit di GH sulla base dei test di stimolazione.
Studi epidemiologici riportano che in Italia 3-5% dei neonati sono piccoli per l'età gestazionale (Small for Gestional Age, SGA). La storia naturale l'80-85% dei neonati SGA dimostra che essi vanno incontro ad una crescita di recupero (catch up growth) cioè presentano una accelerazione della velocità di crescita dopo un periodo di inibizione, il cui effetto è di consentire il raggiungimento dell'altezza attesa entro 2 anni. Tuttavia il 10-15% dei soggetti nati SGA non presentano catch up growth e continuano a manifestare un accrescimento inferiore alla norma anche nell'infanzia e nell'adolescenza con elevato rischio di bassa statura.
Il basso peso alla nascita rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità nella prima infanzia, e non solo, in tutto il mondo. Secondo l'International SGA Advisory Board un neonato viene definito "small for gestational age" (SGA) quando, alla nascita, il peso e/o la lunghezza cefalo-podalica si collocano a meno due deviazioni standard (<-2DS) rispetto ai valori standardizzati per l'età gestazionale e per il sesso. La definizione di SGA richiede il rilevamento accurato di specifici parametri : conoscenza dell'età gestazionale, misurazione del peso, della lunghezza e della circonferenza cranica alla nascita ed il confronto di questi con gli standard relativi ad una opportuna popolazione di confronto. Si tratta, pertanto di una diagnosi postnatale e di una valutazione statica. I bambini possono essere classificati SGA per il peso, SGA per l'altezza o SGA per peso e altezza. Nella pratica clinica è importante utilizzare questa sottoclassificazione, perché la prognosi e la risposta alla terapia con GH possono differire nei vari sottotipi di SGA.
Le curve di accrescimento fetali utilizzate come riferimento standard per classificare i neonati di dimensioni adeguate (AGA), piccole (SGA) o elevate rispetto all'età gestazionale (LGA) sono quelle create da Usher e McLean. Esse, tuttavia, non sono veri e propri standard di riferimento in quanto sono state realizzate negli anni '60 utilizzando i dati antropometrici derivati da una popolazione etnicamente omogenea di neonati caucasici. Poiché la razza e l'etnia influenzano significativamente l'andamento della crescita fetale, le curve sono una rappresentazione inaccurata per popolazioni di molti paesi e potrebbero portare a una diagnosi inappropriata di SGA.
Il "ritardo della crescita intrauterina" (IUGR) indica ridotta velocità di crescita fetale valutata durante la gravidanza e basata su misurazioni seriate di parametri ecografici. Si tratta quindi di una diagnosi prenatale ed esprime una valutazione dinamica.
Questa evenienza può eventualmente determinare la nascita di un neonato SGA. Se la ridotta velocità di crescita è però limitata nel tempo, non implica

necessariamente un peso e/o una lunghezza <2 DS. Il termine IUGR, spesso impropriamente identificato con quello più generico di SGA, implica processo patologico di base che impedisce al feto di raggiungere la sua crescita normale, pertanto il suo impiego deve essere limitato a descrivere neonati le cui piccole dimensioni siano imputabili a una causa specifica e in cui l'andamento della crescita pre-natale sia risultato patologico. D'altro canto una nascita SGA non significa necessariamente che si sia verificata una condizione di ritardo intrauterino di crescita.
Le conseguenze dello SGA sono molteplici. L'identificazione dei bambini SGA e/o IUGR è importante per l'aumentato rischio di mortalità perinatale, per i disturbi neurologici correlati, per la persistente bassa statura e per le alterazioni metaboliche nella vita adulta che tale condizione comporta.

La crescita nel bambino nato SGA

Nella storia naturale dei neonati SGA, l'85- 90% va incontro ad una crescita di recupero (catch up growth) cioè presentano una accelerazione della velocità di crescita dopo un periodo di inibizione, il cui effetto è di consentire il raggiungimento dell'altezza attesa entro i 2 anni di età. Tuttavia il 10-15% dei soggetti nati SGA non presentano catch up growth e continuano a manifestare un accrescimento inferiore alla norma anche nell'infanzia e nell'adolescenza con elevato rischio di bassa statura. Il 25% dei bambini SGA prepuberi con bassa statura mostra una ridotta risposta del GH allo stimolo e sono pertanto da considerare soggetti affetti da deficit di ormone della crescita (GHD). Per i bambini SGA senza GHD è invece ipotizzabile un meccanismo di resistenza recettoriale o postrecettoriale all'ormone della crescita.
I bambini nati pretermine e con una ridotta lunghezza alla nascita meritano una valutazione a parte. Infatti essi hanno minori probabilità di raggiungere una statura nell'intervallo di norma, possono impiegare quattro anni o più per recuperare un'altezza adeguata al target genetico, mentre, quelli con genitori alti, hanno maggiori probabilità di raggiungere una statura normale da adulti.

Composizione corporea e sviluppo neurologico nei bambini nati SGA

Per quanto riguarda la composizione corporea, i bambini nati SGA hanno una ridotta massa magra e possono essere soggetti ad un aumento dell'adiposità centrale. Il BMI, impiegato a fini clinici, ha un'utilità limitata nella definizione della composizione corporea dei bambini SGA a causa della sua scarsa capacità di differenziare il tessuto magro e dal tessuto adiposo. Il peso alla nascita ha uno scarso valore predittivo sul futuro BMI mentre un rapido aumento di peso durante i primi anni di vita incrementa l'incidenza di obesità nel corso della vita. Alcuni studi sottolineano che l'allattamento al seno ed un corretto apporto proteico nell'alimentazione dei primi anni di vita prevengono il rischio a lungo termine di sviluppare obesità (28-30). Pertanto, un'alimentazione ad alto contenuto calorico non è ritenuta appropriata nei soggetti SGA.
Anche la funzione neurologica si pensa sia influenzata in fase prenatale da fattori fetali, materni e ambientali che limitano l'apporto di ossigeno e di sostanze nutritive al feto. Infatti, è stato dimostrato che a parità di età gestazionale alla nascita, i neonati SGA sono a maggior rischio di alterazioni dello sviluppo neurologico rispetto ai bambini AGA, ed, in particolare, l'incidenza di anomalie neurologiche ed intellettive è più elevata (34).
L'essere nati SGA è stato associato, secondo molti studi, ad aumentato rischio di abilità cognitive sotto la norma (scarse prestazioni scolastiche, punteggi inferiori alla norma nei test di prontezza) a maggiori disturbi emozionali (umore depresso e instabilità emotiva) e di comportamento, nonché al disturbo di deficit di attenzione.

Conclusioni

Le principali conseguenze dell'essere nati SGA in età adulta consistono in un maggior rischio di bassa statura e sviluppo di sindrome metabolica (Ipertensione, Diabete mellito tipo II, Obesita') con conseguente aumentato rischio cardiovascolare. In virtù di tali conseguenza, è consigliato per i bambini nati SGA che non recuperano entro i 4 anni di vita il deficit accrescitivo neonatale la terapia sostitutiva con ormone della crescita biosintetico.
Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:
- peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Bertino;
- età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni;
- statura inferiore o uguale a -2.5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile;

La terapia è efficace al dosaggio standard (0.033 mg/kg/die) e va iniziata precocemente (4-6 aa). La terapia continua con ormone della crescita è efficace nel raggiungere una altezza finale normale e/o inquadrata nel bersaglio genetico ed ha inoltre dimostrato un miglioramento del metabolismo del paziente direttamente correlato ad una minore incidenza di complicanze della sindrome metabolica.
Il raggiungimento di una normale altezza alla pubertà è essenziale per il raggiungimento di una normale altezza finale e la terapia è pertanto consigliata fino al completamento della pubertà.

Bibliografia

1. *Height, body size and longevity. Samaras TT, Elrick H. Acta Med 1999; 53(4):149-69. Review*
2. *Auxological and anthropometric evaluation in skeletal dysplasias. Mazzanti L., Matteucci C., Scarano E. et al J.Endocrinol Invest 2010; 33(6):19-25.*
3. *Saenger P. Turner's Syndrome. N Engl J Med. 1996;335(23):1749-54.*
4. *Nussbaum RL, McInnes RR, Willand HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.*
5. *Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hints R, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. J Clin Endocrionol Metab. 2001;86(7):3061-9.*
6. *Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. Acta Paediatr. 1994;83(3):305-8.*
7. *Gault EJ, Donaldson MDC. Efficacy of growth hormone therapy in Turner's syndrome [Internet]. Bristol: BSPED; [cited 2003 Jun 13].*
8. *Cave CB, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner's syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003887.*
9. *M. B. Ranke. Introduction to Turner Syndrome. Growth service. 2003.*
10. *Prinsker JE 2012 Turner syndrome: udating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab 97:E 994-E1003*
11. *Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group 2007. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Cli Endocriol Metab 92: 10-25*
12. *Nina Lass Thomas Reinehr 2015 Low Treatment Adherence in Pubertal Children Treated with Thyroxin or Growth Hormone. Hormone Research in Paediatrics*
13. *Rosenfeld RG, Bakker B: Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract 2008; 14: 143–154.*
14. *M. Bozzola a S. Pagani a L. Iughetti b C. Maffeis c E. Bozzola d C. Meazza. 2013 Adherence to Growth Hormone Therapy: A Practical Approach. Hormone Reasearch in Paediatrics*
15. *Benjamin G. Fisher, Carlo L. Acerini 2013. Understanding the Growth Hormone Therapy Adherence Paradigm: A Systematic Review. Hormone Reasearch in Paediatrics*
16. *Saenger P, Wikland KA, Conway GS et al. 2001 Fifth international symposium on Turner Syndrome. Reccomendations for diagnosis and the management of Turner Syndrome. J Clin Endocr Metabol 86: 3061-3069*
17. *World Health Organizzation 2002 WHO report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization*
18. *Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P 2001 International Small for Gestional Age Advisory Board consensus development conference statement: managment of the short child born small for gestational age. Pediatrics 111: 1253-1261*
19. *Thomas P:, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. Pediatrics 2000; 106(2)*
20. *Paul Saenger, Paul Czernichow, Ieuan Hughes ed Edward O. Reiter: Piccoli per età gestazionale: non solo deficit di statura. Prima pubblicazione online il 26 febbraio 2007*
21. *Karlberg J, Albertsson-Wikland K, 1995; Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL, 1995 Growth in full term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. Pediatr Res 38.733-739*
22. *P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. rapaport e A. Rogol: Consensus statement: trattamento del bambino nato piccolo per l'età gestazionale fino all'età adulta: consensus statement delle società internazionali di endocrinologia pediatrica e della Growth Hormone Research Society. Estratto da "The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism 92(3): 804-810 doi: 10.1210/jc. 2006-2007*
23. *Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P 1997: Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a*

20 year old population born for gestational age: regional cohort study. BMJ 315: 341-347

24. *Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, de Muinck Keizer- Schrama SM, Drop SL 1995: Children born small for gestational age: do they catch up? Pediatr Res 38: 267-271*
25. *Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J1998: Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born for gestational age. Pediatrics 102: E72*
26. *Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P 1996: Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years age. Study Group of IUGr. Pediatr Res 40: 101-107*
27. *Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, Wales JK 2000: Neonatal and postnatal growth. Horm Res 53 (Suppl1):42-49*
28. *Rogers I, EURO-BLCS Study Group 2003: The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. Int J Obese relat Metab Disord 27: 755-757*
29. *Baird J, Fisher D, Lucas P, kleijnen J, Roberts H, Law C 2005: Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. BMJ 331:929*
30. *Monteiro PO, Victora CG 2005: Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. Obes Rev 6: 143-154*
31. *Preece MA: Puberty in children with intrauterine growth retardation. Horm Res 48 (Suppl1): 30-32*
32. *Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, sachdev HP, Kapani V, Datta V, Satyanarayana L 1995: Growth and sexual maturation of low birthweight children: a 14 year follow-up. Indian Pediatr 32: 963-970*
33. *Person I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L 1999: Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. Am J epidemiol 150: 747-755*
34. *Development and perinatal risk factors of very low-birth-weight infants. Small versus appropriate for gestational age Veelken N1, Stollhoff K, Claussen M. Neuropediatrics. 1992 Apr;23(2):102-7.*

GHD in transizione (AME)

Dr.ssa Antonella Klain - Specialista in Pediatria. Dirigente I° livello U.O. di Auxoendocrinologia. Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon Napoli

Introduzione

L'ormone della crescita (GH) è prodotto dalle cellule somatotrope dell'ipofisi anteriore. La sua secrezione è stimolata dall'ormone rilasciante il GH (GHRH) ed è inibita dalla somatostatina; entrambi gli ormoni sono prodotti a livello ipotalamico. La secrezione del GH avviene in modo pulsatile e l'ampiezza dei picchi è maggiore durante la notte; inoltre è massima durante la pubertà e declina gradualmente con l'età sia nell'uomo che nella donna. Il GH agisce attraverso il legame al suo recettore presente sia a livello delle cellule epatiche che in altre presenti in vari organi e tessuti. Dopo essersi legato al suo recettore il GH promuove una serie di eventi a cascata che induce la secrezione dell'insulin like growth factor-I (IGF-I), il quale a sua volta media molte delle azioni biologiche del GH (1).

L'effetto principale del GH, sia diretto che indiretto attraverso suo mediatore periferico l'IGF-I, è quello di indurre e mantenere la crescita staturale. Pertanto, fino ad alcuni anni fa, il GH è stato considerato più per i suoi effetti sulla crescita staturale che per le sue azioni su altri apparati ed il trattamento sostitutivo con rhGH trovava il suo più classico impiego in campo pediatrico nella terapia delle basse stature da deficit dell'ormone della crescita al fine di ottenere un'altezza finale il più possibile corrispondente alle potenzialità genetiche.

Tuttavia, in questi anni sono cresciute le pubblicazioni per confermare l'importanza del GH nel soggetto adulto. Infatti oggi è ormai riconosciuta una sindrome da deficit di GH (GHD) nell'adulto (2, 3).

Esistono due differenti entità cliniche nella sindrome da deficit di GH in età adulta:

-I pazienti con insorgenza della malattia in età adulta (Adult onset GH deficiency, AOGHD) con chiari correlati clinico/biochimici e terapeutici secondari al deficit di GH (deficit di ormone somatotropo).

-I pazienti con insorgenza della malattia in età pediatrica (Childhood onset GH deficiency, COGHD) con alterazioni clinico/biochimiche più complesse dovute alla presenza di alterazioni secondarie al deficit di GH sia in termini di alterazioni dello sviluppo (deficit di GH) sia come alterazioni metaboliche (deficit di ormone somatotropo) (4).

In quest'ultima categoria la fase intermedia di passaggio tra il bambino e l'adulto è definita età di transizione.

Definizione

Si definisce età di transizione il periodo che intercorre tra la tarda pubertà e la completa maturazione dell'adulto. Nel soggetto con deficit di GH (GHD) tale periodo coincide con il momento in cui, dopo il completamento della crescita staturale avutasi grazie alla terapia sostitutiva con rhGH, si ha la necessità di valutare se continuare tale terapia da adulti (5, 6).

Alcuni autori hanno arbitrariamente collocato tale epoca tra i 15 e i 25 anni di età (7), quando cioè si assiste al passaggio dall'endocrinologo pediatra a quello dell'adulto.

È fondamentale che in tale passaggio il paziente non sia trascurato perché è proprio in questo periodo che si raggiungono l'altezza finale, la composizione corporea dell'adulto, il picco di massa ossea e l'equilibrio psicosociale dell'adulto (8, 9).

Caratteristiche Cliniche

I pazienti che hanno una persistenza del GHD in età di transizione e che interrompono la terapia durante tale periodo subiscono un peggioramento dello stato metabolico, osseo e cardiovascolare (10, 11-16).

In particolare, nei pazienti con deficit di GH durante l'età di transizione è stata riscontrata una riduzione dei livelli di IGF-1 rispetto ai controlli (17), con un maggior declino nei pazienti con più di un deficit ipofisario (18).

Negli adolescenti con GHD che interrompevano la terapia con rhGH, Johannsson et al. (17) riscontravano un aumento dei principali fattori di rischio cardiovascolare con un aumento del grasso viscerale e delle concentrazioni di colesterolo LDL ed una riduzione del colesterolo HDL. Tali risultati venivano confermati in uno studio di Lanes et al. (19) in cui venivano paragonati adolescenti con GHD trattati e non trattati con rhGH e controlli sani. Lo stesso veniva riscontrato in un nostro studio condotto su 10 pazienti adolescenti con GHD valutati prima e dopo 6 mesi di terapia con rhGH (18).

Infatti, abbiamo riscontrato, a livello cardiaco, una riduzione dell'indice di massa del ventricolo sinistro (LVMi) ed una riduzione del riempimento ventricolare con un peggioramento della performance cardiaca (18, 20).

Per ciò che concerne la composizione corporea, gli adolescenti con GHD hanno un aumento della massa grassa, soprattutto a livello viscerale, con una

riduzione della massa magra (21). Ciò comporta una riduzione della forza muscolare e della risposta all'esercizio fisico (22).
A tutto ciò si aggiunge una riduzione dell'attività fibrinolitica plasmatica ed un aumento dello spessore intima-media delle arterie (23-25).
Questo quadro porta, nei pazienti con GHD, un aumento dell'incidenza della morbidità e della mortalità cardiovascolare (26, 27).
Anche la densità minerale ossea (BMD) risulta essere ridotta nei pazienti con GHD e l'osteopenia è più grave negli adolescenti con GHD rispetto agli adulti (28). Wuster et al. evidenziavano in 521 pazienti adulti con COGHD una riduzione della composizione minerale ossea (BMC) e della BMD con una aumento del rischio di fratture (29). Questo perché si assiste ad una riduzione del turnover osseo (16) e della mineralizzazione ossea (30).
Anche la qualità di vita risulta ridotta in questi pazienti (31).

- *Riduzione livelli IGF- 1;*
- *Aumento Col-LDL e riduzione Col-HDL;*
- *Aumento massa grassa (viscerale), riduzione massa magra;*
- *Riduzione forza muscolare;*
- *Riduzione LVMi e riempimento ventricolare;*
- *Peggioramento performance cardiaca;*
- *Riduzione dell'attività fibrinolitica plasmatica;*
- *Aumento dello spessore intima-media delle arterie;*
- *Aumento dell'incidenza della morbidità e della mortalità cardiovascolare;*
- *Riduzione BMC e BMD;*
- *Aumentato rischio di fratture;*
- *Riduzione QoL.*

In chi effettuare la rivalutazione

Non tutti i soggetti che da bambini hanno fatto terapia sostitutiva con rhGH devono sottoporsi al re- testing. Infatti secondo la nota 39, che regola la prescrivibilità del rhGH in Italia, la terapia con rhGH deve essere sospesa al raggiungimento dell'altezza definitiva in pazienti con S. di Turner, S. di Prader-Willi, Insufficienza renale cronica, Small for Gestational Age (32, 33). Inoltre il re-testing può non essere effettuato in pazienti con deficit di GH primitivo o secondario in presenza di tre o più deficit ipofisari e/o presenza di bassi livelli di IGF-1, sufficienti per confermare la diagnosi di deficit di GH persistente (5, 34, 35). In tutti gli altri casi non è possibile continuare la terapia con rhGH se non si è effettuato un test di stimolo che confermi la persistenza del GHD (5, 34, 35). In particolare in questi casi una RM della sella turcica e dell'encefalo con e senza gadolinio può essere utile per individuare i casi di patologia organica ipotalamo-ipofisaria, per la quale esiste un'alta probabilità di persistenza del deficit di GH (5).
Inoltre c'è da dire anche che una sostanziale proporzione di bambini che sono affetti da GHD isolato idiopatico e/o parziale recuperano una normale riserva di GH al raggiungimento dell'altezza finale. (36, 37).
Effettuare la rivalutazione:

- *NO : S. di Turner, S. di Prader-Willi, Insufficienza Renale Cronica, SGA;*
- *NON NECESSARIA : Causa genetica di GHD o Deficit di 3 o più tropine ipofisarie;*
- *SI : Tutti gli altri casi di COGHD.*

Quando effettuare la rivalutazione

Quando il paziente ha raggiunto un'altezza uguale al 98-99% dell'altezza finale, o una velocità di crescita < 2,5-1, cm/anno, con un età ossea di circa 14-15 anni nella ragazza e 16-17 anni nel ragazzo, si può effettuare la rivalutazione (10). Generalmente, è necessario sospendere la terapia con rhGH per almeno un mese (38) in modo tale che si annulli l'eventuale effetto di soppressione della secrezione di GH endogeno da parte dell' rhGH esogeno (39).

Come effettuare la rivalutazione

I due test di stimolo con sufficiente sensibilità e specificità sono il test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) e il test al GHRH+Arginina (5, 35, 40).
Per quest'ultimo bisogna dire che potrebbe dare risultati falsi negativi nei soggetti con un GHD di origine ipotalamica, nei quali la diretta stimolazione dell'ipofisi da parte del GHRH potrebbe bypassare il danno ipotalamico (41). Per questo alcuni autori hanno proposto come alternativa il test al glucagone che però non è stato ancora reso valido per l'età di transizione (42).
La nota 39 riporta come necessario per la diagnosi solo un test di stimolo in età di transizione. Recentemente invece alcuni autori hanno suggerito l'utilizzo di un solo test nei pazienti con bassi livelli di IGF-1 rispetto al range di normalità per età e di due test di stimolo per la diagnosi nei pazienti con GHD isolato e con normali livelli di IGF-1 (34).
I livelli di GH considerati come cut-off per la diagnosi di GHD ai test di stimolo sono più alti rispetto a quelli utilizzati per la diagnosi nell'adulto, ed in particolare 6.1 µg/L di GH per l'ITT e 19 µg/L di GH per il GHRH+Arginina (7, 43).
Inoltre, siccome la risposta al test del GHRH+Arginina è in stretta correlazione con il BMI, essendo più bassa quanto più il BMI è alto, è stato suggerito, così come per gli adulti, di adottare cut-off BMI correlati (44), sebbene manchino dati in questa fascia di età.
Quale test di stimolo:

- *ITT : picco di GH ≤ 6.1 µg/L*
- *GHRH + Arginina : picco di GH ≤ 19 µg/L*

Terapia

La terapia con rhGH attualmente viene effettuata quotidianamente tramite somministrazione sottocutanea. Riguardo la dose di rhGH necessaria per la terapia sostitutiva del GHD in età di transizione, è stato suggerito di ripartire dal 50% della dose intermedia tra quella richiesta per la crescita e quella dell'adulto (5). Nel 2003 la Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE) ha proposto di riprendere la terapia ad una dose di 0.2-0.5 mg/die fino ad un massimo di 2mg/die aggiustando la dose in modo tale da mantenere i livelli di IGF-1 nei limiti della norma per età e sesso (45). Le donne generalmente richiedono una dose maggiore degli uomini, soprattutto quando contemporaneamente effettuano terapia sostitutiva con estro progestinici per via orale (45).

Sempre nel 2003, invece, l'Associazione Americana di Endocrinologia (AACE) ha suggerito una dose di inizio di 0.4-0.8 mg/die. Infine secondo una recentissima review americana la dose di inizio proposta oscilla tra 0.8-1.0 mg/die indipendentemente dal peso corporeo (34).

- *Dose iniziale: 0.2-0.5 mg/die;*
- *Dose massima: 2mg/die;*
- *Modifiche: IGF-1 nei limiti di normalità per età e sesso.*

Effetti della terapia

Gli effetti della terapia sostitutiva sono sostanziale e riguardano principalmente la composizione corporea, la struttura e la performance cardiaca, i fattori di rischio cardiovascolare e il metabolismo osseo.

Un nostro studio condotto su 20 pazienti adolescenti con GHD mostrava che dopo 12 mesi di trattamento con rhGH si aveva un miglioramento significativo del profilo lipidico, con una riduzione dei livelli di fibrinogeno e con, a livello cardiaco, un aumento del LVMi e della frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra (46), sebbene tali parametri risultassero ancora alterati rispetto ai soggetti sani. Questo suggeriva la necessità di un periodo di terapia più lungo (46).

Un altro studio valutava gli effetti di 6-12 mesi di terapia sostitutiva con rhGH in 23 pazienti con GHD ad insorgenza in età pediatrica (di cui 15 con diagnosi confermata dopo la fine della terapia in adolescenza), comparandoli con altrettanti controlli corrispondenti per età e per sesso (23). A 6 mesi di terapia si riscontrava un miglioramento del profilo lipidico e dell'insulino-resistenza, che risultavano peggiorati nel periodo di sospensione della terapia prima della conferma della diagnosi. Si aveva inoltre una normalizzazione dei livelli di IGF-1 per il range di età e di sesso. Nonostante ciò il rapporto colesterolo Totale/HDL, importante fattore predittivo di rischio cardiovascolare restava alto rispetto ai controlli. Nessun cambiamento veniva evidenziato all'ultrasonografia nello spessore intima-media delle principali arteria (arteria carotide comune) prima e dopo terapia e rispetto a controlli (23).

Hilczer et al. valutavano gli effetti della terapia sostitutiva con rhGH in un gruppo di giovani adulti con COGHD in cui persisteva il GHD. Gli autori riscontravano anch'essi una riduzione della massa grassa e della percentuale di grassi nella composizione corporea, con una riduzione (anche se non significativa) in tutti i pazienti trattati della circonferenza vita e del rapporto vita/fianchi. Infine si assisteva anche ad un miglioramento della qualità di vita (secondo lo score QoLAGHDA) (47).

I risultati sulla composizione corporea, il metabolismo lipidico e la funzionalità cardiaca sono stati recentemente confermati dallo studio KIMS condotto su 14.000 pazienti con GHD provenienti da 31 paesi in tutto il mondo, dove si è riscontrata anche una riduzione del BMI, dovuta ad un aumento della massa magra con una riduzione della massa grassa (48).

Per ciò che concerne il metabolismo osseo si è visto che il trattamento con rhGH da 2 anni in su nel periodo di transizione comporta un miglioramento della BMD (16, 49-51). Uno studio condotto da Shalet et al (16) ha mostrato un aumento della BMC totale e a livello della colonna lombare nei pazienti adolescenti affetti da GHD. In un altro studio (52) è stato visto un miglioramento della BMD all'aumentare dei mesi di terapia sostitutiva con rhGH. Conway et al nel 2009 (53) hanno riscontrato, in 160 pazienti adolescenti con GHD provenienti da 12 paesi, un aumento alla MOC DEXA della BMD a livello della colonna lombare accompagnato ad un miglioramento della BMD anche a livello dell'anca dopo 24 mesi di trattamento con rhGH. Gli autori non hanno però riscontrato tale miglioramento a livello della BMD totale.

- *Aumento livelli IGF- 1;*
- *Miglioramento profilo lipidico;*
- *Riduzione massa grassa e BMI, aumento massa magra;*
- *Aumento LVMi e FE;*
- *Riduzione fibrinogeno plasmatico;*
- *Aumento BMC e BMD;*
- *Miglioramento QoL.*

Monitoraggio della terapia e Sicurezza

Così come per l'adulto, per monitorare la risposta clinica alla terapia con rhGH è necessaria la valutazione semestrale dei livelli sierici di IGF-1, colesterolo, trigliceridi, glicemia, emoglobina glicosilata (HbA1c), e della composizione corporea, della densità minerale ossea e del benessere psicofisico. I livelli di IGF-1 vanno mantenuti nel range fisiologico, stabilito per età e sesso (50° percentile o 0 DS) per ridurre gli effetti collaterali della terapia con rhGH, il rischio di

diabete mellito e il rischio di insorgenza o recidiva tumorale (5, 6, 54-56).

La sicurezza della terapia sostitutiva con rhGH è stata valutata in numerosi studi che hanno mostrato un profilo di sicurezza favorevole per tale terapia (57-63). Per ciò che concerne il rischio di ricrescita o di recidiva tumorale, la sicurezza della terapia sostitutiva con rhGH è stata infatti valutata in numerosi studi che non hanno mostrato un aumento statisticamente significativo di tale rischio quando le dosi utilizzate per la terapia sostitutiva sono adeguate (60, 64-75).

- *IGF-1;*
- *Profilo lipidico (Col-Tot; Col-HDL, Col-LDL, Trigliceridi);*
- *Profilo glucidico (Glicemia, HbA1c);*
- *Composizione corporea (BMI);*
- *Densità minerale ossea (MOC DEXA);*
- *Benessere psicofisico (Questionari QoL).*

Bibliografia

1. *Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med 1999; (16): 1206-16.*
2. *De Boer H, Block G-J, Van Der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev. 1995; (16): 63-86.*
3. *Newmann CB, Kleinberg DL. Adult growth hormone deficiency. The Endocrinologist 1998; (8): 178-86.*
4. *Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):82-8.*
5. *Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. Endocr Pract. 2009 Sep-Oct;15 Suppl 2:1-29.*
6. *Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1587-609.*
7. *Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. Eur J Endocrinol. 2007 Dec;157(6):701-8.*
8. *Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: physiology of the 'transition' phase and its evolutionary basis. Horm Res. 2003;60(Suppl 1):74-7.*
9. *Hochberg Z. Evo-devo of child growth II: human life history and transition between its phases. Eur J Endocrinol. 2009 Feb;160(2):135-41.*
10. *Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1195-200.*
11. *Drake WM. Transition of growth hormone-deficient patients from paediatric to adult endocrinologists. In: Abs R, Feldt-Rasmussen U, editors. Growth hormone deficiency in adults-10 years of KIMS, Oxford: Oxford Pharma Genesis Ltd, 2004:209 – 18.*
12. *Clayton P, Gleeson H, Monson J, Popovic V, Shalet SM, Christiansen JS. Growth hormone replacement throughout life: insights into age-related responses to treatment. GH & IGF Res 2007;17:369 – 82.*
13. *Mauras N. GH use in the transition of adolescence to adulthood. Endocr Dev 2010;18:109 – 25.*
14. *Carroll PV, Drake WM, Maher KT, Metcalfe K, Shaw NJ, et al. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH defi ciency at completion of linear growth. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3890 – 5.*
15. *Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1874 – 81.*
16. *Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-defi cient patients: a 2 year randomized, controlled, dose ranging study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4124 – 9.*
17. *Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4516-24.*
18. *Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-defi cient adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3650 – 5.*
19. *Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1061–1065.*
20. *Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Morte AM, Pivonello R, Nicolai E, Salvatore M, Lombardi G. Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:447–455.*
21. *Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev. 2009 Apr;30(2):152-77.*
22. *Rutherford OM, Jones DA, Round JM, Preece MA. Changes in skeletal muscle after discontinuation of growth hormone treatment in young adults with hypopituitarism. Acta Paediatr Scand Suppl. 1989;356:61-3; discussion 64, 73-4.*
23. *Colao A, Di Somma C, Rota F, Di Maio S, Salerno M, Klain A, Spiezia S, Lombardi G. Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2659-65.*
24. *Beshyah SA, Johnston DG. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf) 1999 ;50:1–15.*
25. *Colao A, Di Somma C, Marzullo P, Lombardi G. Growth hormone and the heart. Clin Endocrinol (Oxf) 2001;54:137–154.*
6. *Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev 2010;31(3):301–342.*
27. *Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. Eur J Endocrinol 2009;161(Suppl 1):S41–S49.*
28. *Lissett CA, Murray RD, Shalet SM. Timing of onset of growth hormone deficiency is a major influence on insulin-like growth factor I status in adult life. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Jul;57(1):35-40.*
29. *Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P; KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. The influence of growth hormone*

deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. J Bone Miner Res. 2001 Feb;16(2):398-405.

30. *Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Jan;74(1):118-23.*
31. *Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):82-8.*
32. *Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P (2003) Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr 143(4):415–421.*
33. *Richmond E, Rogol AD (2010) Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. In: Hindmarsh PC (ed) Current indications for growth hormone therapy, vol 18. Endocrine development. S. Karger AG, Basel, pp 92–108.*
34. *Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. Pituitary. 2012 Jan 24.*
35. *Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1587-609.*
36. *Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGFI) and IGF-binding protein-3. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1195-1201.*
37. *Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44:311-316,317.*
38. *Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1621-34.*
39. *Müller EE. Clinical implications of growth hormone feedback mechanisms. Horm Res. 1990;33 Suppl 4:90-6.*
40. *Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):2067-79.*
41. *Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jan;88(1):95-102.*
42. *Yuen KC, Biller BM, Molitch ME, Cook DM. Clinical review: Is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2702-7.*
43. *Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. Eur J Endocrinol. 2005 Apr;152(4):589-96.*
44. *Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing ormone-arginine test related to body mass index. Eur J Endocrinol.2005;153:257-264.*
45. *Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol. 2005 Feb;152(2):165-70.*
46. *Colao A, di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):1874-81.*
47. *Hilczer M, Smyczyńska J, Stawerska R, Lewiński A. Effects of one-year low-dose growth hormone (GH) therapy on body composition, lipid profile and carbohydrate metabolism in young adults with childhood-onset severe GH deficiency confirmed after completion of growth promotion. Endokrynol Pol. 2008 Jul-Aug;59(4):292-300.*
48. *Fideleff HL, Jonsson B, Koltowska-Häggström M, Boguszewski MC, Wilton P, Boquete HR. GH deficiency during the transition period: clinical characteristics before and after GH replacement therapy in two different subgroups of patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(1-2):97-105.*
49. *Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Mar;16 Suppl 2:327-35.*
50. *Underwood LE, Attie KM, Baptista J; Genentech Collaborative Study Group. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5273-80.*
51. *Bex M, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2- year open randomized controlled multicenter trial. J Bone Miner Res. 2002 Jun;17(6):1081-94.*
52. *Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Barsanti S. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Aug;81(8):3077-83.*
53. *Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K, Keller A, Chanson P, Tauber M, Zacharin M; 1369 GHD to GHDA Transition Study Group. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2009 Jun;160(6):899-907.*
54. *Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G. Management of growth hormone deficiency in adults. Growth Horm IGF Res 2007; 17:441-462.*
55. *Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society (GHRS) Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:379-381.*
56. *Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007; 157:695-700.*
57. *Willemsen RH, van Dijk M, de Rijke YB, van Toorenenbergen AW, Mulder PG, Hokken- Koelega AC. Effect of growth hormone therapy on serum adiponectin and resistin levels in short, small-for-gestatio-*

nal-age children and associations with cardiovascular risk parameters. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(1):117–123.

58. *Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(1):90–98.*
59. *Lindgren AC, Ritzen EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader–Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Acta Paediatr Suppl 1999;88(433):109–111.*
60. *Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(1):167–177.*
61. *Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(9):5247–5253.*
62. *van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken- Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone- treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(1):160–165.*
63. *Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, Frystyk J, Christiansen JS, Hoybye C. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader–Willi syndrome. Growth Horm IGF Res 2011;21(4):185–190.*
64. *Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, Ross JL, Cassorla FG, Wolka AM, Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB Jr. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(9):5188–5196.*
65. *Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Lancet. 2002 Jul 27;360(9329):273-7.*
66. *Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep;91(9):3494-8.*
67. *Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, On Behalf Of The Kigs International Board Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). Acta Paediatr. 2006 Oct;95(10):1284-90.*
68. *Arnold JR, Arnold DF, Marland A, Karavitaki N, Wass JA. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Mar;70(3):435-8.*
69. *Buchfelder M, Kann PH, Wüster C, Tuschy U, Saller B, Brabant G, Kleindienst A, Nomikos P; German KIMS Board. Influence of GH substitution therapy in deficient adults on the recurrence rate of hormonally inactive pituitary adenomas: a case control study. Eur J Endocrinol. 2007 Aug;157(2):149-56.*
70. *Chung TT, Drake WM, Evanson J, Walker D, Plowman PN, Chew SL, Grossman AB, Besser GM, Monson JP. Tumour surveillance imaging in patients with extrapituitary tumours receiving growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Sep;63(3):274-9.*
71. *Frajese G, Drake WM, Loureiro RA, Evanson J, Coyte D, Wood DF, Grossman AB, Besser GM, Monson JP. Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5172-5.*
72. *Hatrick AG, Boghalo P, Bingham JB, Ayres AB, Sonksen PH, Russell-Jones DL. Does GH replacement therapy in adult GH-deficient patients result in recurrence or increase in size of pituitary tumours? Eur J Endocrinol. 2002 Jun;146(6):807-11.*
73. *Jostel A, Mukherjee A, Hulse PA, Shalet SM. Adult growth hormone replacement therapy and neuroimaging surveillance in brain tumour survivors. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Jun;62(6):698-705.*
74. *Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, Turner HE, Wass JA. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 May;64(5):556-60.*
75. *Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S, Bengtsson BA, Jakobsson KE, Johannsson G, Nilsson AG. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161(5):663-9.*

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.

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

Lilly

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

www.valutareinsanita.it