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

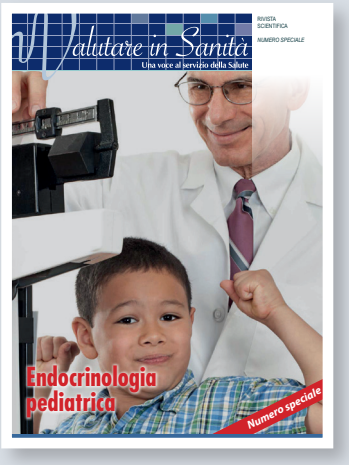
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5 - 70125 Bari

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 a dicembre 2017

Sommario



05 **Ipopituitarirmo anteriore congenito ad espressione tardiva e carcinoma papillare della tiroide dell'età adulta**

06 **Microcarcinoma papillare della tiroide in eta' infantile: una difficile scelta terapeutica**

Dott. Daniele Barbaro - Direttore U.O. Endocrinologia Aziendale ASL Nord Ovest Toscana

07 **Applicazione di un protocollo operativo per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica**

17 **Le buone pratiche sanitarie: anche al Sud si può L'esperienza della Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese**

Dott. Nicola Lazzaro - Responsabile Centro Provinciale di Diabetologia Pediatrica della S.O.C. di Pediatria, Ospedale "S. Giovanni di Dio" - Crotone

21 **Deficit Gene Shox**

22 **Bassa statura e obesità**

23 **La bassa statura nella insufficienza renale cronica**

24 **Telarca precoce vs pubertà precoce**

25 **Bassa statura ed insufficienza surrenalica**

26 **Trisomia 21 associata a deficit di gh, ipoitiroidismo e celiachia**

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

27 Deficit di GH e Sella Vuota Primaria (PES): esperienza di un centro e revisione della letteratura

32 Effetti del trattamento con ormone della crescita (rhGH) in soggetti affetti da Talassemia major: risultati preliminari di un Ambulatorio dedicato

Dott. Maurizio Poggi - Ambulatorio Patologia Ipofisiaria
UOC Endocrinologia – Azienda Ospedaliera Sant'Andrea – Roma

Ipopituitarirmo anteriore congenito ad espressione tardiva e carcinoma papillare della tiroide dell'età adulta

Dott. Daniele Barbaro - Direttore U.O. Endocrinologia Aziendale ASL Nord Ovest Toscana

Il paziente F.F. di anni 30 giunge alla mia osservazione nel 2000 per "ipotiroidismo". Gli esami che aveva recentemente eseguito mostravano un FT4 basso (0.48 ng / ml v.n 0.70-1.47 ng/ml) con TSH appena elevato (4.9 microU/ml v.n 0.34-3.5 micrU/ml). Dalla storia si evince una relativa buona salute. Deficit staturale dall'età infantile, a detta dalla mamma manifestatosi intorno 9-10 anni, con ritardo di sviluppo puberale e deficit di sviluppo genitale curato da un medico con iniezioni non precisate. Negli ultimi anni marcata astenia e fatigabilità. Clinicamente il paziente appariva in discrete condizioni generali. Altezza 155 cm, peso 55 kg. Pilizio scarsamente rappresentato. Niente da segnalare a carico di cuore torace e addome. Stadio genitale G4,P4. Eco del collo : gozzo multinodulare. Agoaspirato del nodulo prevalente ipoecogeno: citologia indicativa di carcinoma papillare della tiroide.

Alla luce del dato discordante fra FT4 e TSH e del quadro clinico viene programmato studio ipofisario con test basali e dinamici: GH <0.01, IGF1 15 ng/ml , FSH 0.7 mU/ml, LH 1.0mU/ml, testosterone 1.0 ng/ml, cortisolo (ore 8.00) 2.8 microg/dl ACTH 21 pg/ml (ITT per GH e Cortisolo: nessuna risposta di GH, incremento di cortisolo a 3.5microg/dl) PRL 1.0 ng/ml. RMN sellare senza e con mdc della regione sellare: sella vuota, neuroipofisi visibile.
La diagnosi dunque è di ipopituitarismo anteriore (verosimile forma congenita da deficit di fattore/i di trascrizione) e carcinoma papillare della tiroide. Viene posto in terapia sositutiva con cortone e tiroxina in programmazione di intervento chirurgico di tiroidectomia totale (istologico : c.papillare pT2, Nx,Mx) seguito da terapia radio metabolica con 13 I 30 mCi.
Dopo l'intervento la terapia sostitutiva viene completata con testosterone a dosaggio sostitutivo.
Al primo follow-up negativo e paziente in remissione per il carcinoma papillare, viene aggiunta dunque terapia sostitutiva con GH.
Il paziente ha mostrato un netto miglioramento delle condizioni generali già al momento del reintegro di glucorticoide e L-T4 e perfetto benessere al momento dell'introduzione di testosterone e poi successivamente di GH
Al follow-up a 10 anni il paziente era in buona salute e in remissione di patologia oncologica.

Conclusioni

Il caso si presente interessante perché indipendentemente dal deficit staturale è stata l'anamnesi e soprattutto il dato discordante fra FT4 e TSH inappropriatamente basso ad aprire la strada allo studio ipofisario. La coesistenza di carcinoma tiroideo ed un eventuale intervento chirurgico in assenza di tale diagnosi avrebbe potuto avere conseguenze drammatiche. L'introduzione di GH è stata prudenzialmente rimandata a patologia oncologica curata.

Microcarcinoma papillare della tiroide in eta' infantile: una difficile scelta terapeutica

Dott. Daniele Barbaro - Direttore U.O. Endocrinologia Aziendale ASL Nord Ovest Toscana

Il paziente D.N. di anni 13 viene portato a visita per lieve sovrappeso e TSH appena elevato (4.5 microU/ml v.n 0.34-3.5 microU/ml) con FT4 normale e Ab TPO negativi. Dall'anamnesi non si rileva niente di significativo a parte la mamma con gozzo nodulare. La clinica è negativa. Altezza 165 cm peso 67 kg. Sviluppo genitale normale per l'età. L'ecografia tiroidea mostra una tiroide in sede di normali dimensioni ed ecostruttura. A carico del lobo destro nodulo ipoecogeno, tondeggiante con margini poco distinti di 0.41 X 0.42X 0.40 cm (diametri LL, AP, Long), niente da segnalare a carico delle stazioni linfonodali del comparto centrale e laterocervicale.

Spiego ai genitori e al ragazzo che in base alle attuali linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) l'agoaspirato non dovrebbe essere eseguito per noduli al di sotto del cm mentre in base alle linee guida dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) l'agoaspirato non dovrebbe essere eseguito per noduli al di sotto di 5 mm. Peraltro spiego anche che, vista l'età, l'aspetto del nodulo e la possibilità tecnica di eseguire l'esame, è a mio avviso consigliabile fare tale accertamento.

Viene deciso per l'esecuzione dell'agoaspirato e la risposta è Tir4 (sospetto per carcinoma papillare della tiroide). Spiego ai genitori che il tipo di intervento possibile per il microcarcinoma papillare della tiroide, in assenza di particolare aspetti di aggressività , può essere la sola lobectomia ma che in età infantile non vi è casistica o linea guida che di fatto suggerisca tale intervento a fronte della tiroidectomia totale.

In considerazione della particolarità del caso si decide per lobectomia destra con svuotamento comparto centrale ipsilaterale. L'istologia mostra: carcinoma papillare della tiroide variante classica 3 mm, un linfonodo metastatico su 6 linfonodi esaminati.

Il paziente è in follow-up senza terapia con L-T4 con dosaggio periodico della Tg più anticorpi anti Tg e ecografia e non mostra recidiva di malattia a 4 anni.

Conclusioni

Il caso mostra interesse in quanto si evince come possa essere importante eseguire un ago aspirato in noduli di piccole dimensioni anche ben al di sotto del cm. in età infantile quando vi sia un margine di dubbio. L'intervento proposto appare conservativo in quanto consente di offrire un'opportunità di non trattare a vita il paziente con tiroxina pur garantendo una buona radicalità di trattamento oncologico.

Applicazione di un protocollo operativo per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica

Dott. Nicola Lazzaro - Responsabile Centro Provinciale di Diabetologia Pediatrica della S.O.C. di Pediatria, Ospedale "S. Giovanni di Dio" - Crotone

Introduzione

La chetoacidosi diabetica (DKA), all'esordio clinico della malattia o nel corso della stessa è un'emergenza clinica per il pediatra.

Esistono a livello internazionale linee guida o raccomandazioni stilate dalle principali società di diabetologia, prima fra tutte l'ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), relative al trattamento della DKA in età pediatrica, ma nessuna ha, a tutt'oggi, un livello di evidenza A (il massimo livello, secondo il sistema di gradazione della Forza delle Raccomandazioni sulle indicazioni date dal Piano Nazionale Linee Guida) (SNLG, *http://www.snlg-iss.it/*).

Per questo motivo il Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) ha incaricato un gruppo di esperti di redigere le **"Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica".** (74)

Dopo una lettura attenta e critica della letteratura sull'argomento, è stata stilata una prima bozza delle raccomandazioni successivamente discussa da tutto il gruppo di studio in occasione della riunione tenutasi a Torino nel maggio del 2014, condivisa dalla SIMEUP (Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza Pediatrica) e, infine, pubblicata su Acta Biomedica: vol. 86, quad. 1, gennaio 2015. Tali raccomandazioni rappresentano il frutto del consenso di esperti (grado di evidenza E) e delle evidenze presenti in letteratura.

Di seguito si riporta l'esperienza delle applicazioni operative di dette raccomandazioni presso la Struttura Operativa Complessa di Pediatria dell'Ospedale "S. Giovanni di Dio" di Crotone.

Criteri diagnostici

La DKA è caratterizzata da iperglicemia (>200 mg/dl), acidosi (pH <7.30, bicarbonati < 15 mmol/l), chetosi (b-idrossibutirrato >3 mmol/l), glicosuria e chetonuria.

Tali segni sono la conseguenza di una carenza di insulina (assoluta o relativa) e l'effetto dell'aumento degli ormoni contro-regolatori, tra cui catecolamine, glucagone, cortisolo e ormone della crescita.

La DKA si può manifestare all'esordio del diabete tipo 1 in soggetti in cui non era stata fatta una diagnosi di diabete, oppure in soggetti con diabete già noto per l'interruzione (volontaria o accidentale) della somministrazione di insulina (1,2). Anche situazioni di stress (malattie acute intercorrenti, traumi) possono essere alla base di episodi di DKA (3), così come un esordio di diabete tipo 2 in età adolescenziale (4).

La DKA rappresenta un'emergenza medica e se non prontamente diagnosticata e trattata è tutt'ora causa di mortalità (5,6) e morbidità (7), oltre che di costi elevati per il sistema sanitario (8).

La perdita di acqua dal compartimento extra- e intra-cellulare, e quella di elettroliti (K e Na principalmente) sono le conseguenze principali della DKA.

In base al grado di acidosi è possibile definire diversi livelli di gravità:

- **a)** DKA lieve se pH e <7.30, e bicarbonati <15 mmol/l;
- **b)** DKA moderata se pH e <7.20, e bicarbonati <10 mmol/l;
- **c)** DKA severa (o grave) se pH e <7.10, e bicarbonati <5 mmol/l.

Da alcuni anni, inoltre, è possibile misurare direttamente la concentrazione di b-OH-butirrato su sangue capillare, con la possibilità di monitorare nel tempo l'efficacia del trattamento nella risoluzione della DKA (9,10).

Oltre alla DKA esiste un'altra emergenza iperglicemica, assolutamente rara in età pediatrica, caratterizzata da iperglicemia (>600 mg/dl), solo lieve acidosi (pH >7.25, bicarbonati >15 mmol/l), chetonemia e/o chetonuria lievi o assenti, elevata osmolalità (>320 mOsm/kg), e da grave alterazione dello stato di coscienza e/o convulsioni, definito coma iperglicemico iperosmolare (o hyperglycemic hyperosmolar syndrome, nella letteratura anglosassone).

Eziopatogenesi

I meccanismi fisiopatologici della DKA risiedono nel deficit, assoluto o relativo, di insulina che determina una ridotta captazione di glucosio a livello dei tessuti insulino-dipendenti (muscolo, fegato, tessuto adiposo) con conseguente attivazione della risposta contro-regolatoria, a sua volta accentuata dalla produzione di citochine pro-infiammatorie (1).

Il deficit di insulina determina inoltre proteolisi, lipolisi e aumento della produzione epatica e renale di glucosio.

La produzione di chetoni deriva dall'ossidazione epatica degli acidi grassi ed il loro accumulo è dovuto alla mancata attivazione del ciclo di Krebs (11).

Tale condizione di elevato catabolismo (proteolisi e lipo-

lisi) associata ad un aumento della produzione di glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi) e ad una sua ridotta utilizzazione periferica sono alla base dell'aumento della glicemia e dell'osmolarità, mentre l'aumento della lipolisi e della chetogenesi determinano acidosi metabolica (12–14).
Un valore di glicemia elevato (superiore a 180 mg/dl) si associa abitualmente a diuresi osmotica, con conseguente perdita di liquidi ed elettroliti.
La DKA può essere ulteriormente aggravata in caso di sepsi e scarsa perfusione periferica per l'aumentata produzione di acido lattico.
La DKA è caratterizzata da presenza di corpi chetonici circolanti, in particolare aceto-acetato e acido b-OH-butirrico, in un rapporto molare 1 a 10. La decarbossilazione non enzimatica dell'aceto-acetato produce quantità elevate di acetone, eliminato prevalentemente con il respiro, e in parte attraverso le urine.
La clearance respiratoria dell'acetone rimuove il 25% degli ioni idrogeno generati dalla chetogenesi epatica.
In corso di DKA sono proprio i corpi chetonici a rappresentare un'importante fonte energetica per il cervello (12–16).
L'acidosi lattica, secondaria all'ipossia dovuta ad una ridotta perfusione tissutale, fa deviare il metabolismo dell'aceto-acetato verso l'acido b-OH-butirrico, riducendo così la capacità dell'organismo di eliminare i chetoacidi attraverso il respiro.
Un eccessivo apporto di cloro durante la reidratazione può essere alla base dell'acidosi ipercloremica a volte osservata in corso di DKA (17).
Il deficit insulinico, la DKA e la disidratazione dovuta alla diuresi osmotica sono responsabili di uno stato iperosmolare, che se aggravato da un inadeguato apporto di liquidi può indurre una riduzione della filtrazione glomerulare.
L'iperosmolarità correla con la compromissione dello stato di vigilanza e i rallentamenti elettroencefalografici.
In casi estremi, la DKA è complicata da uno stato di shock, conseguenza di un'acidosi particolarmente severa e disidratazione.
Il basso livello di Na talvolta presente all'esordio del diabete, è una pseudo iponatremia, dovuta all'iperglicemia che determina osmosi di acqua dal compartimento intracellulare diluendo la concentrazione di sodio ed in parte all'eventuale ipertrigliceridemia che causa una riduzione della fase acquosa del siero in cui il Na è presente.
È quindi sempre necessario "correggere" il valore del Na in base a quello della glicemia.
Al contrario, una pseudo normo/iperkaliemia è di comune riscontro all'esordio della DKA.
In realtà, a differenza di quanto avviene per il Na, il pool totale di K corporeo è ridotto in quanto il K intracellulare viene richiamato nel compartimento extracellulare per l'acidosi metabolica è perso a causa della diuresi osmotica.
La somministrazione di insulina e glucosio favoriscono il ritorno del K nelle cellule, riducendone i valori circolanti fino ad una ipokaliemia anche severa.

Epidemiologia

Si stima che circa 80.000 bambini di età inferiore ai 15 anni sviluppino il diabete tipo 1 ogni anno nel mondo (18) e, a seconda dei vari studi pubblicati, fino all'80% di loro possono esordire con una DKA.

Incidenza di DKA all'esordio del diabete tipo 1

In Italia, negli anni compresi tra il 1987 e il 2012, l'incidenza di DKA all'esordio era compresa tra il 12,5% e l'83% (Tabella 1).
I limiti di tali informazioni sono legati ai pochi studi pubblicati (19–24), alla quasi sempre ridotta numerosità del campione esaminato, al fatto che si tratta prevalentemente di studi retrospettivi.
Solo lo studio di coorte di Vanelli et al. (21,23) in cui è stato fatto un intervento di prevenzione, offre informazioni dettagliate sull'incidenza in tre province dell'Emilia Romagna (21,23).
Il limite più importante di queste analisi è legato alla carenza di metodologia epidemiologica, come ad esempio la mancanza di limiti di confidenza, che rende impossibili i confronti.
Nessuna informazione, poi, è reperibile su eventuali conseguenze associate alla DKA, quali ad esempio la presenza di edema cerebrale e/o la presenza di esiti e il suo impatto economico.
In uno studio molto recente (25) è stata analizzata la distribuzione dell'incidenza di DKA in 2355 bambini neo-diagnosticati provenienti da 19 Centri italiani, nel periodo 2005-2012.
Sui 2026 casi sottoposti ad analisi (86%), la percentuale di quelli con DKA (pH <7.30) era il 30% (IC 95%: 28-32), severa (pH<7.10) nel 12% (I.C 95% 11-14%), dei casi.
L'analisi logistica multipla polinomiale ha evidenziato una riduzione delle forme lievi nel corso degli anni.
I bambini più piccoli, di età 0-4 anni, mostravano, invece, un rischio di DKA più alto.
Confermando, infine, i dati di una meta-analisi pubblicata alcuni anni fa (5), si è dimostrato che nelle regioni a più alta incidenza di diabete tipo 1, l'incidenza di DKA era inferiore (come osservato in Sardegna rispetto all'Italia peninsulare).
In uno studio retrospettivo del Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP, condotto in 68 centri di Diabetologia Pediatrica su tutto il territorio nazionale, dove sono state analizzate le cartelle di ricovero di tutti i pazienti con diabete tipo 1 all'esordio, tra gennaio 2012 e dicembre 2013, sono stati raccolti dati relativi a 2453 bambini e adolescenti con età inferiore a 18 anni.

L'incidenza di DKA è stata pari a 38.5%, di cui 10.3% con DKA severa (pH <7.1). Tali dati sono sovrapponibili a quelli fino ad ora pubblicati.
Ancora una volta si è osservata un'estrema variabilità fra le varie regioni d'Italia, con centri in cui l'incidenza di DKA sfiorava il 70%.
Interessante anche notare come nei bambini con meno di 6 anni l'incidenza di DKA sia ancora molto elevata (DKA totale 72%, di cui il 16.6% con DKA severa) (26).
Il rischio di DKA è ancora alto nel nostro Paese e non sembra diminuito con il passare degli anni nonostante la presenza in Italia di una fitta rete di Pediatri di libera scelta e di pediatri diabetologi della SIEDP.

Incidenza di DKA secondaria
Una recente indagine condotta sul territorio nazionale, che ha raccolto 2015 soggetti di età inferiore a 18 anni, seguiti in 28 centri italiani, dimostra che l'incidenza media di DKA in pazienti in età pediatrica, con diabete tipo 1 già noto, è 2.4 per 100 episodi/anno (IC 95%: 1.8-3.1) (27). Pur non essendo rilevabili differenze significative in rapporto alla fascia d'età, gli adolescenti hanno la tendenza ad avere tassi d'incidenza più elevati rispetto ai pazienti in età prepubere. Un'analisi multivariata dei dati ha mostrato che i principali fattori di rischio per DKA restano un'età della madre più giovane, valori elevati di emoglobina glicata, un elevato fabbisogno insulinico, l'uso di analoghi rapidi dell'insulina rispetto alla regolare.

Prevenzione
La DKA è una delle principali cause di morte e disabilità nei bambini con diabete tipo 1.
L'esito infausto è generalmente imputabile ad un ritardo della diagnosi per il mancato o ritardato riconoscimento dei sintomi correlati all'iperglicemia e al conseguente ritardo nell'inizio della terapia reidratante e insulinica.
Accorciare il periodo di latenza tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi è una strategia vincente nel prevenire l'insorgenza di questa complicanza acuta del diabete.
I dati che la letteratura ci fornisce si riferiscono soprattutto a soggetti a rischio di sviluppare diabete tipo 1 in quanto i familiari di persone con diabete conoscono i sintomi del diabete e sono in grado di misurare glicemia e/o glicosuria a domicilio (28).
Un dato utile, presente nel 89% dei pazienti, è il rilievo, da parte dei genitori, di un'enuresi secondaria nei loro bambini, spesso ben prima della comparsa degli altri classici sintomi correlati all'iperglicemia (21).
Sulla base di questo segno ripetutamente registrato, è stato possibile programmare una strategia per cambiare il corso del diabete all'esordio.
Questo intervento, comunemente noto come "Parma Campaign" si basa sull'ipotesi che sia possibile prevenire l'insorgenza della DKA, abbreviando il periodo che precede la diagnosi diabete di tipo 1 (21).

Gestione della chetoacidosi diabetica: dove, chi, come
La DKA è una complicanza acuta che, se non trattata adeguatamente, può comportare un rischio aumentato di mortalità e morbilità.
Per questi motivi si rende necessario un inquadramento attento, un corretto trattamento e il monitoraggio del quadro clinico e/o delle sue complicanze.
Da ciò deriva la necessità di gestire la DKA, specie se severa, in strutture che abbiano competenza sufficiente nel trattamento, con team esperti, sotto la supervisione di un pediatra diabetologo (33).
Questo deve avvenire per tutti gli episodi di DKA severa, e per episodi di DKA in bambini con età inferiore a 6 anni possibilmente entro le 2 ore durante le quali va iniziata infusione di soluzione fisiologica alla velocità di 5-10 ml/kg/h (non superare 300 ml/h).
In tale periodo possono anche essere eseguiti gli accertamenti di base, ma l'esecuzione degli esami ematochimici non deve ritardare l'invio del bambino al centro pediatrico qualificato.
Si raccomanda, altresì, un frequente monitoraggio dello stato neurologico e dei parametri metabolici (36, 37).
Per soddisfare la necessità di operare tempestivamente e con esperienza, in Calabria, dal 2009 è operativa la "Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese", un network di Pediatri con documentata esperienza diabetologica distribuiti sul territorio regionale e facenti capo ai reparti di pediatria degli ospedali pubblici, che è in grado di accogliere e trattare con tempestività e competenza tutti i casi di DKA (all'esordio o secondaria) che si verificano.

Valutazione iniziale
Alle manifestazioni tipiche del diabete tipo 1, i pazienti affetti da DKA associano un quadro clinico iniziale che varia a seconda della gravità, della sua durata, dell'età del bambino e della contemporanea presenza di patologia infettiva acuta.
La gravità del quadro clinico dipende dallo stato di disidratazione e dalla chetoacidosi (11,16).
Il bambino con età superiore a 6 anni, con un pH >7.2, in assenza di eventi acuti associati e con una lieve disidratazione, presenta in genere un quadro clinico benigno, in cui prevalgono i sintomi classici di diabete.
Negli altri casi, ad essi si associano i segni e sintomi tipici della DKA:

1. disidratazione iperosmolare;
2. segni neurologici iniziali come obnubilamento del sensorio, perdita di coscienza, fino al coma;
3. respiro di Kussmaul, caratterizzato da atti respiratori molto lenti, ed in particolare da una inspirazione profonda e rumorosa, a cui segue una breve apnea inspiratoria, quindi una espirazione breve e gemente, infine una pausa post-espiratoria

decisamente prolungata;
4. nausea, vomito e dolore addominale (il 2-3% dei pazienti giunge all'attenzione del chirurgo per sospetto addome acuto), sintomatologia da imputare all'aumento dei corpi chetonici circolanti;
5. oligo-anuria (se la disidratazione e >10%);
6. astenia, crampi ed ipotonia muscolare, la cui causa e spesso da ricercare nella ipokaliemia intracellulare.

Applicazione del Protocollo Operativo presso la S.O.C. di Pediatria di Crotone

All'accesso del paziente, valutata l'ipotesi diagnostica di DKA, eseguiamo rapidamente prelievi ematici per i seguenti esami di laboratorio iniziali:
1. glicemia (centrale e capillare) e b-OH-butirrato (capillare);
2. emogasanalisi (EGA) venosa;
3. elettroliti (Na, K, Ca, Cl, Mg, P);
4. azotemia e creatininemia;
5. osmolarità plasmatica;
6. emocromo con formula leucocitaria
7. insulinemia e peptide C
8. ICA, IAA, IA2, GAD
La glicemia capillare, il b-OH-butirrato capillare e l'EGA venoso, ci permettono di porre diagnosi di DKA rapidamente (5 minuti circa).
Una volta posta la diagnosi:

1) Stimiamo il livello di disidratazione e di alterazione dei parametri vitali (Tabella 2).
2) Poiché spesso la stima clinica del deficit di liqui di è soggettiva ed inaccurata, in caso di DKA moderata consideriamo un deficit del 5-7% e in caso di DKA severa del 7-10% (33).
3) Valutiamo lo stato neurologico (Glasgow Coma Scale e Pediatric Glasgow Coma Scale applicabile a bambini di età inferiore a 36 mesi) (38, 39).
4) Incannuliamo una vena periferica
5) Predisponiamo un set di infusione a 3 vie
6) Predisponiamo 3 pompe di infusione di cui una dotata di sistema "micro"

Protocollo operativo terapeutico

STEP 1

Iniziamo infusione con Soluzione fisiologica alla velocità di 5 ml/kg/ora (volume massimo 300 ml/ora): protraiamo tale infusione per le prime 1 ½ - 2 ore. In caso di presenza di shock ipovolemico, eseguiamo un bolo infusivo di soluzione fisiologica di 15 ml/kg in 30 minuti.
Intanto, all'arrivo degli esami ematochimici, calcoliamo:

- **Na corretto = Na misurato (mEq/l) +{[glicemia (mg/dl) - 100]:36}**

- **K corretto = sottrarre 0.6 per ogni 0.1 di pH (se pH < 7.2) dal valore di K dosato**

Se la potassiemia corretta risulta essere inferiore a 2.5 mEq/l: aggiungiamo K+ alla soluzione fisiologica anche nelle prime 2 ore ad una concentrazione di 40mEq/L (5 ml di KCl + 5 ml di Potassio fosfato o 10 ml di K-Flebo in 500 ml di soluzione fisiologica)

STEP 2

Reidratazione e terapia insulinica nelle successive 48-72 ore

Calcoliamo il fabbisogno idrico giornaliero secondo la tabella 3; per un peso > 32 Kg preferiamo calcolare il fabbisogno idrico in base alla superficie corporea secondo la seguente formula: 2.5 l/mq/24h.
Per il calcolo della superficie corporea utilizziamo la seguente formula:

- **m2 = {[7+ (peso in kg x 4)]:[(peso in kg) + 90]}**

Alla quantità totale dei liquidi da infondere va sottratta la quantità di liquidi infusa nelle prime 2 ore. La restante quantità va suddivisa nelle rimanenti 22 ore: questa suddivisione darà la velocità in ml/ora della macro pompa.
Dalla 25a ora di infusione la velocità della macropompa si otterrà suddividendo il fabbisogno idrico calcolato per le 24 ore.

Dopo 1 ½ - 2 ore iniziamo terapia insulinica secondo il seguente schema infusionale:

Pompa n°1	**Pompa Micro**
K± corretto < 2.5 mEq/l Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio Cloruro 5 ml + Potassio Fosfato 5 ml o K-Flebo 10 ml	Insulina umana regolare 100 U + Soluzione fisiologica 99 ml = 1 U di insulina/ 1 ml di soluz. dose (massima): **0.1 U/kg/h = 0.1 ml/kg/h** (è consigliabile iniziare a dosi inferiori – vedi note)
K± corretto ≥ 2.5 mEq/l Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio Cloruro 2.5 ml + Potassio Fosfato 2.5 ml o K-Flebo 5 ml	

N.B. faciamo defluire i primi 20 ml della soluzione per fare saturare i recettori dell'insulina presenti nel deflussore. **Cambiamo la soluz. ogni 24 h.**
Continuiamo tale infusione fino a quando la glicemia (controllata ogni ora) raggiunge i 250 mg%, a tal punto iniziamo terapia infusiva secondo il seguente schema:

Chetonemia > 1 mmol/l

Pompa n°1	Pompa n°2	Pompa Micro
K± corretto < 2.5 mEq/l Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio Cloruro 5 ml + Potassio Fosfato 5 ml o K-Flebo 10 ml	*K± corretto < 2.5 mEq/l* Sol. glucosata 20% 500 ml + Potassio cloruro 5 ml + Potassio fosfato 5 ml o K-Flebo 10 ml	Soluzione fisiol. 99 ml + Insulina rapida regolare 100 UI (1ml)
K± corretto ≥ 2.5 mEq/l Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio Cloruro 2.5 ml + Potassio Fosfato 2.5 ml o K-Flebo 5 ml	*K± corretto ≥ 2.5 mEq/l* Sol. glucosata 20% 500 ml + Potassio cloruro 2.5 ml + Potassio fosfato 2.5 ml o K-Flebo 5 ml	

Chetonemia < 1 mmol/l

Pompa n°1	Pompa n°2	Pompa Micro
K± corretto < 2.5 mEq/l Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio Cloruro 5 ml + Potassio Fosfato 5 ml o K-Flebo 10 ml	*K± corretto < 2.5 mEq/l* Sol. glucosata 10% 500 ml + Potassio cloruro 5 ml + Potassio fosfato 5 ml o K-Flebo 10 ml	Soluzione fisiol. 99 ml + Insulina rapida regolare 100 UI (1ml)
K± corretto ≥ 2.5 mEq/l Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio Cloruro 2.5 ml + Potassio Fosfato 2.5 ml o K-Flebo 5 ml	*K± corretto ≥ 2.5 mEq/l* Sol. glucosata 10% 500 ml + Potassio cloruro 2.5 ml + Potassio fosfato 2.5 ml o K-Flebo 5 ml	

N.B.: la pompa 1 e la pompa 2 confluiscono in una stessa via di infusione, la velocità di infusione delle singole pompe corrisponde al 50% della velocità di infusione totale calcolata

Solitamente iniziamo la terapia insulinica a dosaggio 0.05 U/kg/h per glicemia > 350 mg%; se nell'ora successiva la glicemia tende a scendere tra 50 e 100 mg/h manteniamo tale dosaggio, se la glicemia si mantiene stabile incrementiamo il dosaggio insulinico di 0.02-0.03 U/kg/h (fino alla dose massima di 0.1 U/Kg/h), se la glicemia scende oltre 100 mg/h diminuiamo il dosaggio insulinico; per glicemia all'esordio < 350 mg% iniziamo con dosaggi inferiori (0.02-0.03U/Kg/h).
Preferiamo permettere al paziente di alimentarsi non appena il paziente stesso lo chiede.
Permettiamo però che il paziente assuma solo carboidrati complessi fino a normalizzazione della chetonemia: a questo punto permettiamo anche l'assunzione di grassi e proteine.
Quando i pazienti mangiano: aggiungiamo al dosaggio insulinico in corso in quel momento 0.05 U/kg/h nell'ora successiva al pasto.
Dosiamo gli elettroliti mattina e pomeriggio per i primi 3 giorni
Somministriamo glucosata al 5% quando la chetosi si è normalizzata e manteniamo reidratazione e.v. per le successive 48/72 ore.

Dimezziamo il dosaggio del potassio dopo 36 ore (eliminando la parte somministrata come fosfato o aspartato).
Nell'eventualità di presentazione della complicanza dell'edema cerebrale teniamo sempre a portata di mano mannitolo e decadron. In caso di acidosi gravissima (Ph ematico < 7) somministriamo 40-80 mEq/mq di bicarbonato in 2 ore.
Per il monitoraggio della chetosi ci affidiamo alla determinazione della chetonemia su sangue capillare mediante apposito reflettometro e non della chetonuria: la chetonemia è la spia dello stato metabolico momentaneo, la chetonuria è la spia di quanto è successo nella ultime 48/72 ore.
Per facilitare il compito del personale sanitario e soprattutto per evitare al massimo errori nella complicata gestione della patologia, abbiamo predisposto degli schemi prestampati:

- uno schema di composizione delle soluzioni che vengono utilizzate durante la terapia (fig. 1)
- uno schema prescrittivo su cui il medico annota l'andamento dei parametri metabolici e prescrive le disposizioni terapeutiche e le loro variazioni durante la terapia (fig. 2)

Conclusioni

Il protocollo operativo per il trattamento della cheto-acidosi diabetica in età pediatrica descritto nella presente tesi, redatto sulle indicazioni contenute nelle Raccomandazioni per la gestione della cheto-acidosi diabetica in età pediatrica del Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, rappresenta il frutto dello sforzo collaborativo tra personale Medico ed Infermieristico della Struttura Operativa Complessa di Pediatria dell'Ospedale "S. Giovanni di Dio" di Crotone.
Tale sforzo ha lo scopo di garantire il miglior trattamento possibile ai piccoli pazienti affetti da DKA che dovessero afferire alla nostra struttura e allo stesso tempo di minimizzare i possibili errori terapeutici nella pratica clinica e soprattutto di minimizzare le terribili complicanze che tale patologia comporta.
Siamo convinti che solo una gestione clinica standardizzata in cui tutti gli attori conoscano nella perfezione la propria parte e che soprattutto questa sia prontamente "reperibile" in caso di dubbi, possa garantire il miglior trattamento ai piccoli pazienti che chiedono il nostro aiuto.

Tabella 3. Calcolo del fabbisogno in base al peso + le perdite (modificata da ref. 33)

Peso (kg)	Fabbisogno (ml/24 h)	+5% perdite (ml/24 h)	+10% perdite (ml/24 h)
4	325	425	525
5	405	530	655
6	485	635	785
7	570	745	920
8	640	840	1040
9	710	935	1160
10	780	1030	1280
11	840	1065	1390
12	890	1190	1490
13	940	1265	1590
14	990	1340	1690
15	1030	1405	1780
16	1070	1470	1870
17	1120	1545	1970
18	1150	1600	2050
19	1190	1665	2140
20	1230	1730	2230
22	1300	1850	2400
24	1360	1960	2560
26	1430	2080	2730
28	1490	2190	2890
30	1560	2310	3060
32	1620	2420	3220

Tabella 1. Incidenza di DKA nei bambini italiani desunta dagli studi ad oggi pubblicati

Studio	Periodo / Rilevanza	Metodo identificazione	Num pazienti / Età	Definizione DKA	Incidenza DKA(%)
Sebastiani 1992 (19)	1989-1990 Nazionale	Studio coorte	1170-14	pH<7.3	36.6
Pocecco 1993 (20)	1987-1990 Regionale	Cartella clinica / Registri esenzione	730-16	pH<7.3	41.1
Vanelli 1999 (21)	1991-1997 Provinciale	Studio prospettico	546-13	pH<7.3	51.8 (totale) 12.5 (Parma) 83.0 (Piacenza, Reggio Emilia)
Prisco 2006 (22)	2003 Regionale	Cartella clinica	1180-18	pH<7.3	32.2
Vanelli 2007 (23)	1999-2006 Provinciale	Studio prospettico	730-16	pH<7.3	52.7 (totale)15.6 (Parma) 80.9 (Piacenza, Reggio Emilia)
Marigliano 2012 (24)	2000-2011 Multicentrico	Studio coorte	5100-16	pH<7.3	34.7

Tabella 2. Stima del livello di disidratazione e dei parametri vitali (da ref.(38), modificata)

Stato clinico	Sveglio	Sonnolento, irritabile	Letargico, comatoso
Pressione arteriosa	Normale	Normale	Bassa
Frequenza cardiaca	Normale	Aumentata /polso debole	Aumentata / polso flebile
Refill capillare	Normale	=2 sec	>3 sec
Turgore della cute	Normale	Flaccido*	Assente
Occhi	Normali	Leggermente affossati	Affossati
Mucosa orale / labbra	Umide	Secchezza	Molto secche / disidratate
Escrezione urinaria	Normale	Ridotta	Anuria

*nota che in caso di iperosmolarità severa, cute e sottocute appaiono di consistenza aumentata piuttosto che ipo-elastici

SOLUZIONE 1 Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio cloruro 5 ml + Potassio fosfato 5 ml o K-flebo 10 ml	**SOLUZIONE 2** Soluzione fisiologica 500 ml + Potassio cloruro 2.5 ml + Potassio fosfato 2.5 ml o K-flebo 5 ml
SOLUZIONE 3 Soluzione glucosata 20% 500 ml + Potassio cloruro 5 ml + Potassio fosfato 5 ml o K-flebo 10 ml	**SOLUZIONE 4** Soluzione glucosata 20% 500ml + Potassio cloruro 2.5 ml + Potassio fosfato 2.5 ml o K-flebo 5 ml
SOLUZIONE 5 Soluzione glucosata 10% 500 ml + Potassio cloruro 5 ml + Potassio fosfato 5 ml o K-flebo 10 ml	**SOLUZIONE 6** Soluzione glucosata 10% 500ml + Potassio cloruro 2.5 ml + Potassio fosfato 2.5 ml o K-flebo 5 ml

	Regione Calabria Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone - Presidio Ospedaliero "S. Giovanni di Dio" Struttura Complessa di PEDIATRIA: Direttore: Dott. Francesco Paravati – Centro Provinciale di Diabetologia Pediatrica: Responsabile: Dott. Nicola Lazzaro **SCHEMA INFUSIONALE PER BAMBINI CON T1DM** **Data ingresso** _____/_____/_____ **COGNOME**_____ **NOME**_____ **PESO** _____ **DATA** ____/____/_____

Ora		**00.00**	**01.00**	**02.00**	**03.00**	**04.00**	**05.00**	**06.00**	**07.00**	**08.00**	**09.00**	**10.00**	**11.00**
Glicemia	mg/dl												
Chetonemia	mmol/l												
Na^+	mEq/l												
Na^+ corretto	mEq/l												
K^+	mEq/l												
K^+ corretto	mEq/l												
Ph													
$-HCO_3$	mEq/L												
Pompa micro	Sol. Fisiol. 99 ml + insulina rapida 100 UI (ml/h)												
Pompa 1	Sol. Fisiol. 500 ml (prime 2 ore: 5 ml/kg) (ml/h) Sol. Fisiol. 500 ml + KCl 5 (o 2.5) ml + Kfosfato 5 (o 2.5) ml o K-flebo 10 (o 5) ml (ore successive) (ml/h)												
Pompa 2	Sol. Glucosata 20% (se chetoni > 0.6), 10% (se chetoni < 0.6) + KCl 5 (o 2.5) ml + Kfosfato 5 (o 2.5) ml o K-flebo 10 (o 5) ml (ml/h)												

Ora		**12.00**	**13.00**	**14.00**	**15.00**	**16.00**	**17.00**	**18.00**	**19.00**	**08.00**	**20.00**	**21.00**	**22.00**	**23.00**
Glicemia	mg/dl													
Chetonemia	mmol/l													
Na^+	mEq/l													
Na^+ corretto	mEq/l													
K^+	mEq/l													
K^+ corretto	mEq/l													
Ph														
$-HCO_3$	mEq/L													
Pompa micro	Sol. Fisiol. 99 ml + insulina rapida 100 UI (ml/h)													
Pompa 1	Sol. Fisiol. 500 ml (prime 2 ore: 5 ml/kg) (ml/h) Sol. Fisiol. 500 ml + KCl 5 (o 2.5) ml + Kfosfato 5 (o 2.5) ml o K-flebo 10 (o 5) ml (ore successive) (ml/h)													
Pompa 2	Sol. Glucosata 20% (se chetoni > 0.6), 10% (se chetoni < 0.6) + KCl 5 (o 2.5) ml + Kfosfato 5 (o 2.5) ml o K-flebo 10 (o 5) ml (ml/h)													

Bibliografia

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg R a. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006 Dec; 29(12):2739–48.

2. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006 Dec; 35(4):725–51, viii.

3. Bird S. Failure to diagnose: diabetic ketoacidosis. Aust Fam Physician. 2010 Nov; 39(11):867–8.

4. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. Pediatr Diabetes. 2009 Feb; 10(1):33–7.

5. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia. 2012 Nov ;55(11):2878–94.

6. Ali Z, Levine B, Ripple M, Fowler DR. Diabetic ketoacidosis: a silent death. Am J Forensic Med Pathol. 2012 Sep; 33(3):189–93.

7. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2014 Apr; 133(4):e938–45.

8. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. J Crit Care. 2002 Dec; 17(4):207–11.

9. Lertwattanarak R, Plainkum P. Efficacy of quantitative capillary beta-hydroxybutyrate measurement in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a comparison to quantitative serum ketone measurement by nitroprusside reaction. J Med Assoc Thai. 2014 Mar; 97 Suppl 3:S78–85.

10. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. Diabetes Nutr Metab.; 16(5-6):312–6.

11. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 1983 Jul 21; 309(3):159–69.

12. Cryer PE. Regulation of glucose metabolism in man. J Intern Med Suppl. 1991 Jan; 735:31–9.

13. Miles JM, Gerich JE. Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. Clin Endocrinol Metab. 1983 Jul; 12(2):303–19.

14. Schade DS, Eaton RP. The Regulation of Plasma Ketone Body Concentration by Counterregulatory Hormones in Man I. Effects of Norepinephrine in Diabetic Man. Diabetes. 1977 Oct 1;26(10):989–96.

15. Halperin ML, Bear RA, Hannaford MC, Goldstein MB. Selected aspects of the pathophysiology of metabolic acidosis in diabetes mellitus. Diabetes. 1981 Sep; 30(9):781–7.

16. Sperling MA. Diabetic ketoacidosis. Pediatr Clin North Am. 1984 Jun; 31(3):591–610.

17. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. Intensive Care Med. 2006 Feb; 32(2):295–301.

18. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.

19. Sebastiani Annicchiarico L, Guglielmi A. The EURODIAB experience in Lazio. Ann Ig.; 4(3):173–8.

20. Pocecco M, Nassimbeni G. [Distribution of new cases of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) by age, sex, seasonality, and clinical characteristics at onset in youngsters from the Friuli Venezia Giulia region from 1987 to 1990]. Pediatr Med Chir; 15(5):489–92.

21. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for dia betic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. Diabetes Care. 1999 Jan 1; 22(1):7–9.

22. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, Lorini R, Minicucci L, Martinucci ME, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). Pediatr Diabetes. 2006 Aug; 7(4):223–8.

23. Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. Diabetes Care. 2007 Apr; 30(4):e12.

24. Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Contreas G, D'Annunzio G, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes. Eur J Endocrinol. 2013 Jan; 168(1):107–11.

25. Cherubini V, Skrami E, Sternardi S, Iannilli A, F Carle, R G, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: an Italian survey, 2005-2012. Diabetes. 2014; 63 (Supplement 1):A408.

26. Zucchini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, et al. Diabetic ketoacidosis in children with T1DM: an Italian multicentre survey. Horm Res Pediatr. 2014; 82(Supplement 1):A356.

27. Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G, et al. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: A multicenter retrospective observational study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Dec 3; 1–9.

28. Blanc N, Polak M, Czernichow P, Tubiana-Rufi N. [Severe ketoacidosis because of delayed diagnosis of diabetes in children. 4 cases to alert physicians]. Arch Pediatr. 1997 Jun; 4(6):550–4.

29. Vanelli M, Scarabello C, Fainardi V. Available tools for primary ketoacidosis prevention at diabetes diagnosis in children and adolescents. "The Parma campaign". Acta Biomed. 2008 Apr; 79(1):73–8.

30. Vanelli M. Education and public information: preventing diabetic ketoacidosis in Italy. Diabetes Voice. 2007; 52(May):1990–2.

31. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson KA et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2012 Dec; 13(8):647-51.

32. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989- 2011. J Pediatr. 2013 Nov;163(5):1484–8e1.

33. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2014 Jul 12; 15:154–79.

34. Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria - Commissione Nazionale Diabete. Piano sulla Malattia Diabetica. 2012 p. 1–78.

35. Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cappa M, Cardella F, Toni S, et al. Assistenza Diabetologica in età Pediatrica in Italia. Manuale operativo per l'applicazione del "Piano sulla Malattia Diabetica" in età pediatrica. Mediserve. 2013.

36. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Paediatr Drugs. 2008 Jan; 10(4):209–15.

37. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. Diabetes Ther. 2010 Dec; 1(2):103–20.

38. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13; 2(7872):81–4.

39. Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N. Performance of the pediatric glasgow coma scale in children with blunt head trauma. Acad Emerg Med. 2005 Sep; 12(9):814–9.

40. Wolfsdorf J. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006 May 1; 29(5):1150–9.

41. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. Diabetes. 1981 Jun; 30(6):510–8.

42. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch- Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes. 1979 Jun; 28(6):577–84.

43. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes. 1988 Nov; 37(11):1470–7.

44. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? Diabetes Metab Rev. 1989 Jun; 5(4):337–63.

45. Soler NG, FitzGerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. Lancet. 1975 Dec 20; 2(7947):1221–4.

46. Dunger DB. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child. 2004 Feb 1 ;89(2):188–94.

47. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, Sharma AP, Fraser DD, Alawi K, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. Arch Dis Child. 2012 Feb; 97(2):96–100.

48. Grimberg A, Cerri RW, Satin-Smith M, Cohen P. The "two bag system" for variable intravenous dextrose and fluid administration: benefits in diabetic ketoacidosis management. J Pediatr. 1999 Mar; 134(3):376–8.

49. Halperin M, Goldstein M, Kamel K. Fluid, electrolyte and acid-base physiology: a problem-based approach. 4 edizione. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.

50. Toledo JD, Modesto V, Peinador M, Alvarez P, Lopez-Prats JL, Sanchis R, et al. Sodium concentration in rehydration fluids for children with ketoacidotic diabetes: effect on serum sodium concentration. J Pediatr. 2009 Jun; 154(6):895–900.

51. Carlotti AP de CP, St George-Hyslop C, Bohn D, Halperin ML. Hypokalemia during treatment of diabetic ketoacidosis: clinical evidence for an aldosterone-like action of insulin. J Pediatr. 2013 Jul; 163(1):207–12e1.

52. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia. 2006 Sep; 49(9):2002–9.

53. Hoorn EJ, Carlotti APCP, Costa LAA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2007 May; 150(5):467–73.

54. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2009 Jul; 32(7):1164–9.

55. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M, et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. Pediatr Diabetes. 2010 Feb; 11(1):12–7.

56. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. Pediatr Crit Care Med. 2011 Mar; 12(2):137–40.

57. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-Dose vs Standard-Dose Insulin in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2014 Sep 29.

58. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, Inzucchi SE. "Waste not, want not": determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. Diabetes Technol Ther. 2006 Oct; 8(5):598–601.

59. Thompson CD, Vital-Carona J, Faustino EVS. The effect of tubing dwell time on insulin adsorption during intravenous insulin infusions. Diabetes Technol Ther. 2012 Oct; 14(10):912–6.

60. Vanelli M, Chiari G, Capuano C. Cost effectiveness of the direct measurement of 3-beta-hydroxybutyrate in the management of diabetic ketoacidosis in children. Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3):959.

61. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, Holmes A, Stark L, Oxley CD, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. Pediatr Diabetes. 2007 Jun; 8(3):150–6.

62. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. N Engl J Med. 2001 Jan 25; 344(4):264–9.

63. Riley LJ, Cooper M, Narins RG. Alkali therapy of diabetic ketoacidosis: biochemical, physiologic, and clinical perspectives. Diabetes Metab Rev. 1989 Dec; 5(8):627–36.

64. Hockaday TD, Alberti KG. Diabetic coma. Clin Endocrinol Metab. 1972 Nov; 1(3):751–88.

65. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Jan; 81(1):314–20.

66. Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar state. Pediatr Clin North Am. 2005 Dec; 52(6):1611–35.

67. Bureau MA, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. J Pediatr. 1980 Jun; 96(6):968–73.

68. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. Ann Intensive Care. Springer Open Ltd; 2011 Jan; 1(1):23.

69. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. Arch Dis Child. 1999 Oct; 81(4):318–23.

70. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Ueda S, Tanaka C, Uto M, et al. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. J Magn Reson Imaging; 3(6):863–8.

71. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. Comput Med Imaging Graph; 25(4):299–326.

72. Tasker RC, Acerini CL. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? Pediatr Diabetes. 2014 Jun; 15(4):261–70.

73. Watts W, Edge J a. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? Pediatr Diabetes. 2014 Jun; 15(4):271–6.

74. Rabbone I, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, Chiari G, D'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Patera P, Scaramizza A, Toni S, Tumini S, Zucchini S; e Lazzaro N et al in Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP. Raccomandazioni per la gestione della cheto-acidosi diabetica in età pediatrica. Acta Biomedica, vol. 86, Quad. 1, gennaio 2015.

Le buone pratiche sanitarie: anche al Sud si può
L'esperienza della Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese

Dott. Nicola Lazzaro - Responsabile Centro Provinciale di Diabetologia Pediatrica della S.O.C. di Pediatria, Ospedale "S. Giovanni di Dio" - Crotone

Premessa

Il diabete mellito in età pediatrica (0-18 anni) viene oggi definito come un gruppo di disordini metabolici eterogenei dal punto di vista genetico, patogenetico e clinico caratterizzati da elevati livelli ematici di glucosio. Il diabete mellito tipo 1 (DMT1), autoimmune, rappresenta la forma più frequente di diabete in questa fascia di età, anche se sempre più spesso vengono diagnosticate forme di diabete non autoimmune, come il diabete mellito tipo 2 (DMT2) e il diabete monogenico (MODY).

La diagnosi di DMT1, se tardiva, è gravata da un rischio elevato di chetoacidosi grave ed è spesso associata ad altre patologie autoimmuni (celiachia, tiroidite,etc.) che rendono ancora più complessa la gestione della malattia. Importanti studi longitudinali hanno ormai ampiamente dimostrato che il cattivo controllo metabolico è responsabile di complicanze severe ed invalidanti in diversi organi bersaglio, con impatto importante sia sugli health outcomes, quali morbosità, disabilità e mortalità, sia sui costi dell'assistenza sanitaria. Inoltre, il crescente diffondersi del sovrappeso e dell'obesità in età pediatrica, che ha raggiunto nella nostra regione proporzioni epidemiche, divenendo il problema nutrizionale di maggior rilevanza, rappresenta un allarmante fattore di rischio in quanto un bambino obeso ha molte probabilità di divenire un adulto obeso e di sviluppare le patologie correlate (ipertensione, dislipidemia, intolleranza glucidica, diabete, sindrome metabolica). L'aumento di incidenza del diabete tipo 2 (DMT2) nella fascia di età adolescenziale rappresenta un problema di salute già emergente e di sicuro impatto socio-sanitario nei prossimi anni.

Nell'età evolutiva, il diabete mellito è caratterizzato da una forte instabilità e, quindi, da una gestione estremamente difficile in relazione alle peculiarità fisiologiche, psicologiche e nutrizionali tipiche dell'età. Dal punto di vista assistenziale il bambino con diabete è innanzitutto un bambino e, come tale, necessita dell'assistenza e del supporto che solo l'area pediatrica con preparazione specifica può offrire (vedi Piano Nazionale diabete). Inoltre, dai dati della letteratura, emerge in maniera chiara la necessità di una assistenza globale che tenga conto oltre che degli aspetti medici, anche di quelli psicologici, relazionali e sociali.

Sino a metà degli anni 2000, non essendoci centri di riferimento in Calabria per l'assistenza al diabete in età pediatrica, i genitori di bambini, ragazzi e giovani con diabete erano costretti a rivolgersi ai centri di assistenza della diabetologia dell'adulto o ai centri pediatrici ubicati fuori regione, con una migrazione sanitaria particolarmente significativa.

Nel 2007, grazie alla lungimiranza di un gruppo di pediatri calabresi facenti parte del Gruppo di studio Diabete della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica), è stato costituito un network assistenziale regionale con l'obiettivo di garantire al bambino/ragazzo/giovane con diabete (0-18 anni) di essere curato presso i centri pediatrici della regione.

Grazie ad un percorso di formazione durato circa due anni e realizzato attraverso il coinvolgimento attivo di numerosi pediatri-diabetologici della SIEDP, i vari centri della "Rete", distribuiti in maniera omogenea sull'intero territorio calabrese, hanno acquisito competenze che hanno consentito di dare risposte qualificate ai bisogni complessivi dei pazienti.

A distanza di circa due anni dall'inizio di questa attività, la Regione Calabria, con DGR n° 368 del 18 giugno 2009, ha ufficialmente riconosciuto questo modello di "Rete Assistenziale Integrata" ed è nata così la "Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese" con compiti di prevenzione, diagnosi, terapia e follow-up del diabete nella fascia di età 0-18 anni.

Nel 2014 la "Rete", nell'ambito del Tavolo tecnico della Commissione regionale Diabete, ha provveduto a predisporre il PDTA (Percorso diagnostico terapeutico assistenziale) per il diabete in età pediatrica, successivamente approvato con Decreto del Commissario ad Acta n°13 del 2 aprile 2015.

Nel 2016, sulla base del DCA 30/2016 e del DCA 64/2016, aventi per oggetto " Linee guida per l'adozione degli Atti aziendali delle Aziende del Servizio Sanitario della Regione Calabria" (DCA n.64, i centri della "rete" diabetologica pediatrica calabrese vengono identificati come Strutture Operative Semplici (SOS) all'interno delle Strutture complesse di Pediatria.

Organizzazione della Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese

Il modello organizzativo assistenziale della "Rete diabetologica pediatrica calabrese si basa su un **modello di "rete integrata reticolare"** (modello riproposto dal

Piano Nazionale per la Malattia diabetica e recepito dalla Regione Calabria), che prevede nelle SC di Pediatria degli Ospedali hub e spoke regionali la presenza di "strutture semplici di diabetologia pediatrica" ed un centro di coordinamento. Questo tipo di organizzazione in "rete" non ha avuto necessità di costi aggiuntivi in quanto ha utilizzato risorse e competenze esistenti sul territorio regionale. In questi anni la "Rete" si è impegnata a rendere omogenea, attraverso l'utilizzo di strumenti clinico-assistenziali condivisi (PDTA), la presa in carico dei pazienti ed ha contribuito in maniera decisiva al miglioramento della qualità dell'assistenza e alla riduzione dei costi. Inoltre, l'organizzazione dell'assistenza, articolata su due livelli assistenziali, con un centro che svolge le funzioni di coordinamento regionale, è in linea con quanto previsto dal Piano nazionale sulla malattia diabetica, recepito dalla regione Calabria con DPGR - CA n. 89 del 19 giugno 2013. La suddivisione di compiti tra PLS/Distretto (I livello) e centri ospedalieri specialistici (II livello), assicura la presa in carico globale ed il soddisfacimento di tutti i bisogni di carattere medico e socio-sanitario dei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, comprese anche le forme monogeniche grazie alla stretta collaborazione, già individuata nella DGR n° 368 del 18.06.2009, con la SC di Genetica medica dell' Azienda Ospedaliera di Reggio Calabria.

Assistenza di I Livello (territoriale)

Ai Pediatri di famiglia/Distretto (I livello) è affidata la prevenzione primaria e secondaria sulla popolazione in età evolutiva e in presenza della patologia diabetica la presa in carico del paziente per il follow-up in stretta collaborazione con il Centro specialistico. Compiti dei PLS sono:

- la diagnosi precoce del DMT1;
- invio immediato del paziente neodiagnosticato o con sospetto diagnostico alle strutture di livello specialistico
- condivisione con il centro specialistico del programma diagnostico-terapeutico e di follow-up gestione e trattamento delle malattie intercorrenti
- condivisione dei dati clinici e di laboratorio con la struttura specialistica
- contribuire all' educazione del paziente e dei suoi familiari, in particolare in ambito nutrizionale, e all'inserimento del bambino con diabete a scuola e negli altri ambiti relazionali propri dell'età
- screening dei soggetti con fattori di rischio per DMT1 e DMT2.

Al **Distretto** compete un ruolo importante nella gestione del bambino con diabete mellito in quanto assicura alla popolazione di riferimento l'accesso ai servizi e alle prestazioni sanitarie e sociali ad elevata integrazione sanitaria. Il Distretto deve essere punto di riferimento per la presa in carico globale dei pazienti con diabete e centro di raccordo/coordinamento degli interventi necessari, favorendo la comunicazione tra i soggetti coinvolti e concertando con i vari interlocutori il percorso assistenziale più appropriato.

Assistenza di II Livello (ospedaliero)

I centri specialistici, situati nelle strutture pediatriche ospedaliere, si occupano della prevenzione, diagnosi, terapia e del follow-up specialistico dei pazienti, scambiano informazioni con il livello di base e lo aggiornano circa le più recenti novità diagnostiche e terapeutiche. L'attività dei Centri è affidata, così come previsto dal Piano nazionale diabete, alla responsabilità di uno specialista in Pediatria con documentati titoli accademici o di carriera in diabetologia, secondo la normativa vigente. Questa rete specialistica è attualmente costituita da 10 centri ospedalieri. Il Centro di coordinamento ha sede presso il centro di diabetologia pediatrica dell'Ospedale di Locri - ASP di Reggio Calabria - come previsto dalla DGR n. 368/2009.

Compiti/funzioni dei centri specialistici

I centri assicurano la presa in carico globale dei pazienti affetti da diabete mellito e da sindromi metaboliche correlate attraverso le prestazioni di seguito descritte e rientranti nei livelli essenziali di assistenza (LEA):

- gestione delle emergenze diabetologiche legate allo scompenso metabolico acuto (chetoacidosi diabetica, ipoglicemia) utilizzando in regime di ricovero ordinario i posti letto della SOC di Pediatria di appartenenza ;
- prevenzione, diagnosi, trattamento e follow-up di tutte le forme di diabete mellito in età pediatrica (0-18 aa) e delle sindromi metaboliche correlate (obesità, sindrome metabolica, dislipidemie) utilizzando in maniera appropriata le varie tipologie di assistenza (ricovero ordinario, day hospital, prestazioni ambulatoriali, PAC) ;
- attività di educazione terapeutica strutturata finalizzata all'autocontrollo e all'autogestione con l'obiettivo di aiutare il paziente, la sua famiglia e il care-giver a comprendere la malattia e il suo trattamento, a collaborare attivamente alla realizzazione di tutto il percorso terapeutico e a prendersi cura del proprio stato di salute per mantenere e migliorare la propria qualità di vita;
- terapia medica nutrizionale sulla base dei fabbisogni nutrizionali, dei principi della corretta alimentazione e del conteggio dei carboidrati al fine di adeguare la quantità di insulina necessaria per il pasto e di limitare le escursioni glicemiche conseguenti all'assunzione dei cibi;
- counseling motorio e dell' attività fisica quali azioni educativo-formative nel percorso di prevenzione e di cura della malattia ;
- gestione di tecnologie avanzate come microinfusori di insulina, SAP e sistemi di monitoraggio glicemico continuo, con attività di educazione/formazione ;
- formazione del personale scolastico alla gestione del bambino con diabete mellito tipo 1 all'interno di scuole

di ogni ordine e grado;
- attività formativa rivolta a tutte le figure che richiedano conoscenze per la gestione di un bambino con diabete mellito tipo 1 loro affidato: allenatori sportivi, educatori;
- gestione campi scuola per bambini e ragazzi con diabete mellito tipo 1;
- reperibilità telefonica 24/24h per pazienti, reparti ospedalieri, pediatri di libera scelta e medici di base, anche eventualmente condivisa con le altre strutture specialistiche regionali, e portata a conoscenza dell' utenza attraverso il sito web della propria azienda e della "rete" diabetologica pediatrica calabrese (www.diapedcalabria.net);
- utilizzo della Telemedicina per lo scambio di informazioni a distanza con altri specialisti/esperti al fine del corretto inquadramento diagnostico-terapeutico della malattia. collegamento diretto con specialisti di altre branche per la gestione delle complicanze e con i centri di diabetologia dell'adulto per la gestione del processo di transizione;
- i centri specialistici operano in stretta collaborazione con il Centro di coordinamento regionale di diabetologia pediatrica.

Compiti/funzioni del Centro di Coordinamento

Oltre ai compiti/funzioni del livello specialistico, il Centro di Coordinamento regionale, svolge le seguenti attività :
- definire, in stretta collaborazione con le altre articolazioni del sistema, attività coordinate tendenti alla standardizzazione e alla omogeneizzazione dei criteri diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- condurre indagini conoscitive sulla prevalenza e sulla incidenza del diabete mellito insulino-dipendente e non insulino-dipendente nella popolazione e indagini a scopo statistico-epidemiologico sulla malattia e le sue complicanze;
- intraprendere e mantenere contatti con soggetti Istituzionali e non, legati al mondo del diabete, con intenti di confronto e rappresentanza dei bisogni emergenti di tipo clinico, organizzativo, e sociale presenti e rilevati nel territorio regionale;
- favorire il coinvolgimento di altre Istituzioni locali e Regionali per il recepimento di deliberati, linee guida, documenti, decreti e programmi di carattere regionale e nazionale;
- partecipare ad iniziative comuni e condivise che i singoli centri attiveranno nelle rispettive zone di operatività per la promozione e la diffusione delle informazioni sulla malattia diabetica volte a migliorare la comprensione sociale del fenomeno;
- promuovere l'attivazione di iniziative di prevenzione che coinvolgano settori della società al di fuori di quello sanitario (scuola, enti sportivi, etc) dirette a diffondere nella popolazione generale le conoscenze sui corretti stili di vita per la prevenzione del T2DM.

Tra le attività più significative della "rete" realizzate nel corso di un decennio, oltre a quelle assistenziali, è opportuno menzionare:
- La ricerca epidemiologia che ha consentito di fare luce sui dati di prevalenza e di incidenza della malattia diabetica in Calabria, prima non conosciuti. Nel periodo 2004-2013, i dati calabresi raccolti nel registro RIDI hanno consentito di conoscere sia il tasso di prevalenza, pari a 2/1000 ragazzi nella fascia di età 0-14, sia il tasso d'incidenza che nella stessa fascia di età è risultato pari a 17-18/100.000, tra i più alti del nostro Paese e secondo solo alla Sardegna (Fig. 1). Tale ricerca epidemiologica ha consentito anche l'istituzione del registro di patologia.

Incidenza del Diabete tipo 1 nell'Italia Meridionale



2005-2007	Calabria	Campania	Messina	Totale
Anni-persona 0-14 aa	299.697	999.259	90.774	1.389.730
Casi M 0-14 aa	61	167	17	245
Casi F 0-14 aa	76	135	18	229
*TIS [IC 95%]	15,1 [12,6-17,8]	9,6 [8,5-10,7]	12,4 [8,6-17,2]	10,9 [9,9-11,9]

- L'importante collaborazione avviata con il Centro di Genetica medica dell' Azienda Ospedaliera di Reggio Calabria ha consentito di poter centralizzare le indagini per la ricerca di tutte forme di diabete monogenico e neonatale. L'esperienza maturata in questo specifico settore dal Centro di Genetica ha inoltre permesso anche ai Centri di Regioni vicine, in particolare quelli della Sicilia e della Campania, di poter usufruire di questo punto di riferimento per gli accertamenti nei casi sospetti. Questo importante e qualificato lavoro di ricerca ha portato il coordinatore del Gruppo di lavoro italiano sul diabete neonatale ed early onset, il genetista Prof. Fabrizio Barbetti, ad identificare la Genetica Medica dell' A.O. di Reggio Calabria, quale centro di riferimento nazionale per la determinazione della unidisomia parentale per il diabete che compare in epoca neonatale.
- Particolare impegno è stato dedicato all'inserimento scolastico del bambino con diabete ed è stato possibile, grazie ad un Protocollo d'intesa tra l'Ufficio Scolastico Regionale ed il Dipartimento Tutela della Salute, avviare percorsi di implementazione del "Documento Strategico " promosso a livello centrale dai due Ministeri e da AGD Italia;
- La "Rete" si è fatta carico di sostenere e promuovere

a livello regionale l'importanza dei soggiorni educativi (Campi scuola e weekend educativi) nella cura del diabete in età evolutiva, riuscendo nel 2010 ad avere un finanziamento regionale specifico (rinnovato all'inizio del 2017) e ad avviare l'iter per un provvedimento legislativo regionale, ormai prossimo alla conclusione;
- L'importante collaborazione con l'Università "Magna Grecia" di Catanzaro e la realizzazione di un Master di II livello in Endocrinologia e Diabetologia pediatrica che ha consentito a giovani Pediatri di poter acquisire competenze specifiche in questo settore.
- La partecipazione dei membri della Rete a molti lavori di ricerca clinica ed alla elaborazione di raccomandazioni/linee guida promossi dal Gruppo di studio Diabete della SIEDP.

Nel 2016/2017 la "rete" ha lavorato anche per avviare dei Protocolli d'intesa con i centri di diabetologia dell'adulto e favorire così il processo di transizione dei giovani con diabete, già operativi in alcune realtà (Lamezia, Cosenza, Cetraro-Paola, Crotone).

Questo percorso di crescita, considerato a livello nazionale dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) come una delle esperienze più virtuose di buona sanità tanto da meritare una pubblicazione nell'edizione speciale del 2015 di Italian Health Policy Brief (IHPB), una rivista che si occupa di politica sanitaria.
L'impegno della "rete" è stato ulteriormente riconosciuto e premiato tanto che i Soci della SIEDP hanno scelto la Calabria, e precisamente la città di Catanzaro, quale sede del Congresso Nazionale della Società del 2021 che per la prima volta sarà tenuto in Calabria dopo oltre 40 anni dalla fondazione della Società stessa.
Ma il risultato che più conforta gli operatori sanitari coinvolti in questo progetto, divenuto ormai una bellissima realtà, è che in questi ultimi 10 anni la regione Calabria ha assistito ad una progressiva riduzione (fin quasi all'azzeramento) della migrazione sanitaria riguardante tale patologia e che i bambini/ragazzi affetti (e le loro famiglie) riescono a trovare la migliore assistenza il più vicino possibile al loro domicilio evitando gli enormi disagi dovuti alla migrazione sanitaria stessa.
Anche al Sud si può!

Riferimenti Legislativi

• *Calabria - Organizzazione della rete assistenziale diabetologica pediatrica regionale - Delibera di GR n° 368 del 18.06.2009 pubblicata sul BUR Calabria n. 13 del 16.07.2009*

• *ASP di Reggio Calabria – Istituzione Servizio territoriale di diabetologia pediatrica interdistrettuale - Delibera DG n. 647 del 08 novembre 2013*

• *Calabria - PDTA malattia diabetica in età pediatrica - DCA n° 13 del 02 aprile 2015*

• *Accordo Stato-Regioni "Pano per la malattia diabetica" Rep. atti n. 233/csr del 06dicembre 2012 pubblicato nella GU Serie Generale n.32 del 07.02.2013- Suppl. Ordinario n. 9.*

• *Calabria - Recepimento Accordo Stato-Regioni "Piano per la malattia diabetica". DPGR n. 89 del 19 giugno 2013*

Deficit Gene Shox

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Bambina giunta alla mia osservazione alla età di 7 aa. e 5/1\2 per rallentamento dello sviluppo staturale

Sintesi Anamnestica

Alla anamnesi familiare i genitori non risultano consanguinei né riferiscono patologie di particolare interesse con esclusione di malattie genetiche.
La piccola è una secondogenita nata a termine da gravidanza fisiologica e parto spontaneo con lunghezza e peso nella norma.
Allattamento materno fino al 6° mese di vita ittero neonatale per circa dieci giorni. Divezzamento nella norma.
Ha sempre presentato un buon appetito con crescita ponderale intorno al 50 °C.
Atti fisiologici nella norma come pure nella norma lo sviluppo psicomotorio.
Genitori di altezza nella norma in assenza di note dismorfiche con target staturale genetico (TH) di cm. 160 (per il sesso femminile).
La bambina ha presentato un accrescimento staturo ponderale intorno al 50 °C per i primi tre anni di vita, epoca in cui ha iniziato a presentare un lieve calo dello sviluppo staturale al punto che ad oggi si presenta con statura compresa fra il 3-10 °C a -1,6 SDS e con lieve disarmonia nel rapporto tronco-arti.
A seguito di tale rallentamento della velocità di crescita stimata intorno a -3,4 SDS la piccola si sta allontanando dalla TH.

Esame obiettivo ed esami di laboratorio e strumentali

Ritenendo valide le misurazioni del pediatra di l.s. e in ragione della età della piccola si consiglia il ricovero per eseguire le indagini del caso.
Eseguiti gli esami risulta quanto segue:
- emocromo nella norma con normali livelli di sideremia;
- normale funzionalità renale e esami dell'apparato gastro enterico risultano nella norma;
- funzionalità tiroidea e surrenalica normale;
- valori basali LH, FSH ed Estradiolo adeguati per l'età e lo sviluppo puberale della bambina;
- IGF1 e test per hGH (test clonidina) con risposta normale.

All'Rx carpo la valutazione della età ossea risultava corrispondente all'età anagrafica.
Ecografia pelvica descriveva una normale conformazione dell'utero e delle ovaie, tanto da non eseguire esame del cariotipo
Alla dimissione si consiglia un controllo dopo tre mesi nel sospetto di valutazioni non corrette da parte del pls.

Follow up

La paziente ritorna a visita dopo sei mesi alla età di 8 aa. e 4 mesi, anziché quattro mesi confermando la scarsa crescita e presentando una accentuazione della disarmonia nel rapporto tronco arti.
Alla visita si osserva una ipertrofia dei muscoli degli arti inferiori, cubito valgo, rapporto altezza seduta/altezza > del 55%, rapporto apertura braccia/altezza <96%, BMI > 50 °C con un punteggio di Rappold pari a 13 e pertanto si effettua l'analisi genetica per Deficit Gene SHOX (MLPA SHOX-D) che mette in evidenza una delezione del gene.

Terapia

Si inizia la terapia con ormone somatotropo (Humatrope Lilly in quanto unico autorizzato per tale patologia) alla dose iniziale di 0,032 mg/kg/die per sei gg. la settimana.
Dopo sei mesi in occasione del controllo per visita e rinnovo piano terapeutico, si osserva un buon incremento staturale e in considerazione del basso valore della IGF 1, si aumenta la dose di GH a 0,040 mg/kg/die per cercare di ottenere il massimo incremento staturale dalla terapia.
Dopo ulteriori sei mesi alla età di 9 aa. e 6 mesi, in occasione del follow up verifichiamo un buon incremento staturale con miglioramento della armonia auxologica e ovvia riduzione del rapporto altezza seduto/altezza e aumento del rapporto apertura braccia/altezza.
La piccola continua la somministrazione con ormone somatotropo con un buon guadagno staturale; la terapia con ormone della crescita verrà sospesa dopo verifica di scarso incremento staturale inferiore a 2 cm/aa. come da nota 39.
La ragazza ha cosi raggiunto la statura di 156 cm. rispetto al TH di 160 cm.
Sicuramente un inizio più precoce della terapia avrebbe determinato una statura finale maggiore probabilmente anche sovrapponibile al TH.

Bassa statura e obesità

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Bambino giunto alla mia osservazione alla età di 8aa. 6/12 per bassa statura

Anamnesi

Alla anamnesi familiare genitori in apparente buona salute.
Altri due figli più grandi con normale sviluppo staturo ponderale e puberale.
Menarca madre 12 aa. La figlia più grande già mestruata dall'età di 11 aa. e 6/12 con CM regolari.
Il piccolo ha presentato un normale sviluppo neonatale con normale acquisizione degli atti della vita quotidiana. PN= kg. 3,900 LN= cm.50. Circonferenza cranica nella norma con fontanella anteriore pervia 2 cm. x 2 cm. e fontanella posteriore chiusa.

Esame obiettivo

Fino alla età di 4 aa. accrescimento staturo ponderale nella norma con curva di crescita staturale intorno al 25-50 °C e curva ponderale lievemente più alta appena superiore al 50 °C.
Da circa un anno rallentamento dello sviluppo staturale con + 3 cm./aa. con statura di cm. 104.5 e aumento maggiore del peso che si è portato a kg.25.
All'esame dei genitali presenta sviluppo pelo pubico al I st. sec Tanner e testicoli scrotali di 2 ml. con pene piccolo e apparente pseudoipogenitalismo dovuto anche alla presenza di abbondante adipe in regione pubica.
Si consiglia il ricovero per le indagini del caso.

Esami di laboratorio e strumentali

Vengono eseguiti gli esami ematochimici ed ormonali che evidenziano una ridotta risposta incretoria a due test da stimolo per il GH: clonidina e glucagone.
La SMC è risultata nella norma per l'età; nella norma gli esami di funzionalità della GH. Tiroidea. La radiografia della mano ha evidenziato un ritardo di maturazione ossea di oltre un anno rispetto alla età anagrafica.

Terapia

Prima di iniziare la terapia con GH viene eseguita la RMN encefalo che non evidenziava alterazioni del tratto ipotalamo ipofisi.
Formulata la diagnosi di deficit di GH si avvia la terapia con ormone somatotropo alla dose di 0.025 mg/kg/die per sette giorni a settimana associata a consigli comportamentali che prevedevano un incremento dell'attività motoria e una riduzione dell'apporto di carboidrati e grassi con la dieta.
Dopo sei mesi di terapia si verifica un modesto incremento staturale di 2,5 cm. con ulteriore aumento di peso.
Accertato la corretta somministrazione del GH si continua la terapia aumentando la dose a 0,030 mg/kg/die e controllo successivo a tre mesi.
Dopo tre mesi il pz. ha presentato un incremento staturale pari ad 1 cm.

Follow up

Ritenendo non vantaggiosa la terapia viene sospesa per tre mesi.
Dopo tre mesi abbiamo registrato un incremento di un centimetro e un aumento di peso notevole ed è stato eseguito il test potenziato Arginina + GRF.
Gli esami eseguiti hanno dimostrato picco di GH al test potenziato pari a 32 ng/ml e valore elevato di TSH mai registrato prima.
Abbiamo eseguito il dosaggio degli anticorpi antitiroidei e la ecografia tiroidea che hanno confermato una tiroidite autoimmune.
È stata prescritta terapia con levotiroxina e dopo due mesi si è registrato una netta riduzione del TSH.
Al controllo, dopo ulteriori sei mesi la crescita è ripresa con un incremento di 4 cm. Al controllo successivo dopo sei mesi in occasione del Day Service, abbiamo riscontrato una buona compliance con valori della funzionalità tiroidea nella norma, crescita staturale di 4 cm. e riduzione di peso.
Si ritiene pertanto di poter confermare che il gold standard per la diagnosi di deficit di GH nel bambino obeso è rappresentato dal test potenziato Arginina + GRF che si rivela ancora più attendibile in presenza di una alterata funzionalità tiroidea.

La bassa statura nella insufficienza renale cronica

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

D.V. è un bambino di 9 aa. e 8/12 che giunge alla mia attenzione per bassa statura

Sintesi Anamnestica

Dalla anamnesi familiare si evince una familiarità per malattie autoimmuni ed in particolare madre affetta da tiroidite di Hashimoto e padre affetto da malattia celiaca.
Nato a termine da parto cesareo il piccolo ha presentato normale sviluppo staturo ponderale e psicomotorio. Allattato artificialmente è stato svezzato alla età di sei mesi. Adeguata alla età anagrafica il controllo degli sfinteri e la deambulazione. Modesto ritardo della dentizione.
La sua crescita ha cominciato a presentare un modesto rallentamento già alla età di quattro anni, tanto da ricoverarsi presso una struttura specializzata.
Il piccolo veniva dimesso con diagnosi di "Sviluppo staturo-ponderale ai limiti inferiori della norma" e si consigliavano controlli periodici da effettuare presso il pediatra di libera scelta.
Nel corso dei controlli successivi il piccolo ha presentato sempre uno scarso accrescimento fino ai giorni nostri.

Esame clinico

Attualmente il bambino presenta altezza di cm. 120 (-3 SDS) e peso di kg. 27, con sviluppo puberale corrispondente al I° stadio secondo Tanner e testicoli scrotali del volume di 2 ml.
Esaminando i dati auxologici rilevati dal pediatra la crescita staturale dell'ultimo anno è stata pari a + 4 cm.
La radiografia della mano eseguita privatamente ed esaminata con il metodo Grelich&Pyle definiva la età ossea pari a 7 aa. e 10/12.
Si consigliava ricovero per le indagini del caso.

Esami di laboratorio e strumentali

Dopo aver eseguito tutte le indagini del caso si riscontrava una ridotta increzione di GH a due test di stimolo (clonidina ed arginina) con valore di IGF-1 ai limiti bassi della norma e valori elevati di creatininemia, azotemia ed ipokaliemia con normali valori di natriemia.
La RMN Encefalo con mdc (tratto ipotalamo ipofisi) non descriveva alterazioni degne di nota.
Il paziente è stato trasferito in Nefrologia Pediatrica. Sono stati eseguiti numerosi esami strumentali quali cistografia, ecografia renale e scintigrafia renale ed esame genetico per nefronoftisi.
Dall'esame genetico è stata riscontrata la mutazione del gene NPHP1.

Terapia

Di intesa con i genitori è stata prescritta dieta normocalorica ed ipoproteia e terapia con ormone della crescita alla dose di 0,045 mg/kg/die. Dopo i primi sei mesi di terapia abbiamo riscontrato un buon incremento staturale (+6 cm.) con peso corporeo stazionario e lieve riduzione della creatininemia con normalizzazione della kaliemia.
Si resta in attesa di conoscere lo sviluppo staturo ponderale del bambino auspicando in una stazionarietà della condizione nefrologica

Telarca precoce vs pubertà precoce

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Bambina di 6 aa. 4/12 affetta da Pubertà precoce.

Anamnesi
La p. primogenita nata da parto spontaneo a 40 settimane di gestazione con peso e lunghezza neonatale nella norma (LN = cm 49; PN = kg. 3,600).
Anamnesi familiare nulla di patologico da segnalare. Menarca materno a 13 aa.
Allattamento materno con divezzamento a sei mesi e sviluppo staturo ponderale compreso fra il 25 e il 50 °C. Lo sviluppo psicomotorio nella norma.

Esame obiettivo
Alla età di 18 mesi la piccola giunge alla mia osservazione per un telarca precoce con tumefazione bilaterale della GH mammaria che all'esame obiettivo si presentava di consistenza duro elastica non dolente alla palpazione e con diametro di 2 cm. circa.
La lunghezza ed il peso erano superiori al 25 °C in assenza di peluria pubica ed ascellare.
In ragione della tenera età della bambina consigliavo una semplice radiografia della mano e polso per definire la età ossea che si presentava corrispondente alla anagrafica e quindi si programmava controllo dopo tre mesi.

Follow up
Al controllo successivo la piccola presentava sempre la stessa curva di crescita staturo ponderale e la ghiandola mammaria si presentava ridotta di volume e consistenza. Pertanto consigliavo controllo annuale salvo la insorgenza di un nuovo incremento di volume della gh. mammaria. In occasione dei controlli periodici sia la curva di crescita staturale che ponderale mostravano lo stesso andamento degli anni precedenti.
La età ossea eseguita annualmente presentava esatta corrispondenza con la età anagrafica, fino a quando ad un ennesimo controllo la velocità di crescita presentava una accelerazione rispetto al semestre precedente. La ghiandola mammaria aumentata di volume e consistenza, mostrava un capezzolo con evidenti segni di estrogenizzazione; la madre riferiva la presenza di leucorrea.

Esami di laboratorio e strumentali
Si programmava un ricovero durante il quale la piccola di 6 aa. e tre mesi veniva sottoposta a prelievo per indagini ormonali (LH RH test) oltre che dosaggio basale di estradiolo, ed entrambi confermavano il sospetto di Pubertà precoce.
Anche gli esami strumentali quali radiografia della mano con avanzamento della età ossea e la ecografia pelvica con aumento di volume dell'utero, confermavano la diagnosi.
La paziente veniva sottoposta a RMN Encefalo, che non presentava alterazioni d'organo.

Terapia
Si prescriveva la terapia con analogo LH-RH a lento rilascio alla dose di 3,75 mg ogni ventisei giorni con programma di follow up semestrale.

Follow up
Nel corso del follow up veniva valutata la condizione generale della bambina, lo stato di avanzamento della età ossea e la densità ossea a mezzo DEXA.
Dopo quattro anni, la terapia è stata interrotta alla età di 10 aa. e sei mesi, con statura di cm. 140 ed età ossea di 11 aa. e 3/12.
Nel corso dei controlli successivi la bambina presentava una regolare progressione dello sviluppo puberale con buona velocità di crescita. Il menarca è comparso alla età di 12 aa. con statura pari a cm. 152.
Dopo un anno dal menarca la pz. presenta statura pari a cm.157, con ciclo mestruale irregolare e utero e annessi nella norma.
Il presente caso clinico deve farci riflettere circa la gestione del telarca precoce che è una patologia che necessita un monitoraggio continuo anche in presenza di una regressione.

Bassa statura ed insufficienza surrenalica

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Bassa statura ed insufficienza surrenalica.

Anamnesi

Bambino di sesso maschile, nato a termine da parto spontaneo con peso e lunghezza neonatali nella norma. Normale sviluppo staturo ponderale alattato con latte materno. Divezzamento iniziato a cinque mesi con buon rapporto con il cibo sin dai primi mesi.
Deambulazione e controllo degli sfinteri in epoca normale.
Dall'età di 4 aa. rallentamento dello sviluppo staturo ponderale.
Su consiglio del pediatra esegue una serie di indagini che si rivelano essere nella norma.
Ai successivi controlli e per il perdurare della scarsa crescita, giunge alla ns osservazione, e verificato il deficit staturo ponderale si rinvia di sei mesi per valutare la vc.

Esame obiettivo

Pz. di sei anni giunto alla ns osservazione per bassa statura con altezza di cm.101 (< 3 °C/- 3SDS)
e Peso pari a kg.17 (3 °C/-2 SDS) con Età staturale di 3 aa. 6/12 ed Età ponderale di 4 aa. peso ideale di 16 kg (+ 1 kg).
Lievi note dismorfiche al volto con lieve ritardo psicomotorio non meglio definito da precedente consulenza Neurologica, psicologica e genetica.

Iter diagnostico

Al controllo dopo sei mesi per valutazione VC si registra e si conferma lo scarso incremento staturo ponderale e si consiglia ricovero per gli accertamenti del caso. Gli esami eseguiti sia nel primo che nel successivo ricovero in regime di Day Hospital registra un deficit di ormone somatotropo a due test da stimolo per il GH, in assenza di al tre alterazioni con ritardo età ossea di un anno.
Si prescrive l'ormone della crescita.
Controllo periodico.
Buono incremento staturale nel primo anno di terapia con + 8 cm.
Nel secondo anno confermato il buon incremento staturale con + 9 cm. tanto che ad 8 aa. 9/12 il p. presenta statura di cm. 119 e peso di 22 kg.
Successivamente la velocita di crescita rallenta. A + 5 cm. anno in terapia con buona compliance.
In occasione del DH annuale si registra una iponatriemia lieve con K nella norma.
Sintomatologia astenia, scarso rendimento scolastico, rifiuto della attività fisica, anoressia.
Verificato si ricovera: cortisolemia nella norma, conferma iponatriemia ed ipocloremia, aumento dell'ACTH basale e riduzione del DHEAs e dell'androstenedione, aldosterone basso.
Terapia con idrocortisone alla dose di 20 mg/mq per os. e sospensione della terapia con GH.
Dopo tre mesi dalla sospensione di GH scarsa crescita 1 cm/3 mesi; retesting: GH basso.
Riprende terapia con GH alla dose di 0,020 mg/kg/die.
Al controllo successivo dopo tre mesi il piccolo ha presentato un incremento di 3 cm.
Si programma day hospital dopo sei mesi.
In occasione del DH il bambino ha presentato un incremento staturale di +5 cm. con esami ematochimici nella norma. L'esito degli esami ormonali nella norma confermano la necessità di proseguire la terapia con ormone somatotropo ed idrocortisone.

Trisomia 21 associata a deficit di gh, ipoitiroidismo e celiachia

Dott. Sabino Pesce - Dirigente Medico Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Trisomia 21 associata a deficit di GH, ipotiroidismo e celiachia.

Anamnesi
Paziente di sesso maschile affetto da sindrome di Down. Ndp da segnalare nella anamnesi familiare.
Target genetico staturale = cm. 169

Esame clinico
Il piccolo viene preso in carico dal nostro centro per Sindrome di Down e inserito nel programma di follow up sin dalla età di quattro anni.
Altezza cm. 98(10 °C); Peso kg. 20 (75-90 °C) Sviluppo pelo pubico e genitale corrispondente al I° stadio sec. Tanner Testicoli scrotali 1,5 ml. x 2.
Piccola ernia ombelicale, lieve valgismo.

Follow up
Si eseguono controlli semestrali con accrescimento staturo ponderale nella norma ed esami ematochimici ed ormonali senza alterazioni degni di nota.
All'età di 7 aa.: Altezza cm. 114; Peso kg. 26

Indagini di laboratorio e strumentali
A seguito del rallentamento staturale ed in parte ponderale si decide di ricoverare il piccolo.
In occasione del ricovero vengono eseguiti una serie di indagini che svelano una ridotta increzione di ormone somatotropo al test potenziato Arginina + GRF, IGF-1 normale, associati ad alterata funzionalità tiroidea verosimilmente da ipotiroidismo acquisito in presenza di aumentati valori di Anti TG ed Anti TPO. Le transaminasi si presentano lievemente aumentate.
Gli esami strumentali: ecografia tiroidea mette in risalto una disomogeneità della ghiandola con presenza di pseudonoduli; alla radiografia della mano un ritardo di circa un anno della maturazione ossea rispetto alla età anagrafica; ecografia addome con lieve steatosi epatica.

Terapia
Si avvia la terapia con ormone somatotropo alla dose di 0,025 mg/kg/die e levotiroxina gocce (alla dose di 1 mcg/kg/die).

Follow up
Dopo due mesi eseguiti gli esami di funzionalità tiroidea si adegua la terapia e dopo quattro mesi si effettua il controllo clinico, con buon incremento staturale (+ 4,3 cm.), stazionarietà del peso ed esami ormonali tiroidei nella norma.
Dopo sei mesi si effettua un day service: la crescita dopo un anno di terapia è pari a + 9 cm, con esami ormonali ed ematochimici che si presentano nella norma ad eccezione di un aumento della IGF-1, ed incremento degli EMA e AntitTG.
La consulenza gastroenterologica suggerisce la EGD scopia con biopsia della mucosa intestinale che conferma la condizione di Malattia Celiaca, a cui seguirà una terapia dietetica con esclusione del glutine.
Si riduce la dose di GH passando a 0,020/kg/die per tre mesi.
Il piccolo continua il follow up periodico e dopo tre mesi è stata verificata la risposta della IGF-1 che si presentava nella norma, unitamente al controllo gastroenterologico che non confermava una buona compliance nutrizionale.
Si riporta la dose di GH a 0,025 mg/kg/die ed al controllo semestrale, seppure con una scarsa compliance nutrizionale, il piccolo presenta una buona crescita staturale con un aumento di peso adeguato ed esami ormonali tiroidei nei limiti della norma.
Questo caso è la conferma di tutte le patologie alle quali è particolarmente esposto un paziente affetto da Sindrome di Down al quale purtroppo non abbiamo risparmiato altri esami necessari a controllare il metabolismo dei carboidrati.

Deficit di GH e Sella Vuota Primaria (PES): esperienza di un centro e revisione della letteratura

Dott. Maurizio Poggi - Ambulatorio Patologia Ipofisiaria
UOC Endocrinologia – Azienda Ospedaliera Sant'Andrea – Roma

La Sella vuota ipofisaria (PES) è una particolare condizione clinica caratterizzata dalla presenza di liquido cerebrospinale all'interno della sella con conseguente schiacciamento della ghiandola ipofisaria contro il pavimento sellare stesso. E' spesso un riscontro incidentale nel corso di indagini neuroradiologiche (RM, TC) effettuate per motivazioni cliniche non direttamente correlate alla stessa alterazione anatomica. E' definita primaria quando non sono ravvisabili storie di condizioni patologiche a carico della sella stessa (precedenti diagnosi di adenomi o altre lesioni occupanti spazio della regione sellare o trattamento neurochirurgico di lesioni della regione sellare).

Nel 1951 vene descritta per la prima volta da Busché [1] che, in una ampia serie autoptica, descrisse la presenza di questa alterazione in soggetti che non avevano nessuna storia di precedenti patologici correlati. Serie successive hanno evidenziato e confermato la non trascurabile presenza (numerica) di questa alterazione nella popolazione generale con numerosità differenti a seconda del tipo di casistica (radiologica, autoptica) e a seconda del tipo di popolazione (soprattutto sesso ed età).

Fino a molti anni fa il riscontro di una PES è spesso stato visto come una semplice variante anatomica senza particolare importanza sullo stato di salute del soggetto portatore [2]. La letteratura più recente, anche grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche riguardo le alterazioni funzionali ipofisarie, ha dimostrato come in una percentuale non trascurabile di casi la PES si accompagni a deficit della funzione ipofisaria stessa.

Riguardo la patogenesi, le osservazioni epidemiologiche hanno mostrato negli anni una certa associazione con la multiparità nelle donne, una discreta correlazione con un aumento dell'indice di massa corporea (BMI) specie nel versante dell'obesità e con quadri di ipertensione arteriosa [2,3].

A tutt'oggi, comunque, non sono ancora chiari gli aspetti patogenetici e si è più volte fatto riferimento ad aspetti immunologici, vascolari e genetici. [3,4,5,6,7].

Ovviamente il sempre maggiore ricorso a tecniche di neuroradiologia (TC, RM) ha aumentato la numerosità di questo riscontro e la necessità di capire a fondo se a questa variante anatomica si potesse accompagnare una alterata funzione dell'ipofisi. Spesso il riscontro che si evidenziava, nel passato, era di una lieve iperprolattinemia correlata alla dislocazione e schiacciamento del peduncolo senza però alcuna ripercussione sullo stato di salute.

Lavori molto più recenti hanno però messo in evidenza come specie la funzione dell'asse GH/IGF-I è in una importante percentuale di casi alterata. [8,9, 10,11].

Le nostre conoscenze di fisiopatologia e la sempre più forte evidenza come anche nell'adulto l'alterazione dell'asse GH/IGF-I possa rivestire un ruolo cruciale nella qualità e aspettativa di vita, potrebbe rendere, nei pazienti con riscontro di PES, lo studio di questo aspetto mandatorio [12,13,14].

Scopo del nostro studio è stato quello di verificare in una casistica personale, afferente ad un ambulatorio dedicato, se la presenza di una PES potesse essere associata ad un deficit di GH (GHD) e, laddove presente, verificare il suo impatto clinico soprattutto su aspetti metabolici e ossei (notoriamente siti di azione dell'asse GH/IGF-I).

Materiali e Metodi

Abbiamo studiato una popolazione di 39 pazienti da PES (33 femmine, 6 maschi). In ogni paziente è stata condotta una attenta raccolta anamnestica e un attento esame obiettivo al fine di evidenziare la presenza di segni e sintomi suggestivi per alterata funzione ipofisaria.

In ogni paziente, dopo un digiuno di 12 ore, sono stati condotti esami di funzionalità ipofisaria sia basali che dinamici.

Nei prelievi basali sono stati valutati i livelli sierici di: IGF-I, fT4, TSH, LH, FSH, Testosterone (Estradiolo nelle donne), PRL, ACTH e cortisolo.

Le prove dinamiche sono consistite nell'esecuzione di un test con GHRH e Arginina. I campioni per la valutazione del picco di GH sono stati effettuati ai tempi 0, 45 e 60 minuti dopo la somministrazione del GHRH ev. La valutazione del picco di GH è stata corretta per il BMI del soggetto testato in accordo a quanto raccomandato dalla letteratura e dalle linee guida [32].

La valutazione metabolica è stata effettuata mediante dosaggi ematici, in ogni soggetto, dei livelli di glicemia e del quadro lipidico (colesterolo totale, HDL-colesterolo e trigliceridi).

Lo stato di salute del compartimento osseo è stato valutato mediante studio densitometrico, effettuato con metodica DEXA, della densità minerale ossea a carico del femore e della colonna lombare.

Il gruppo dei pazienti affetti da PES è stato poi infine confrontato con una popolazione di controllo costituita da 15 pazienti (afferenti ai nostri ambulatori per problematiche nodulari tiroidee, senza storia di problematiche endocrinologiche e senza alcuna terapia in atto).

Risultati

I parametrici clinici e biochimici dell'intera popolazione sono mostrati nella tabella 1. L'età media dell'intera popolazione era di 55 ± 11 anni. Il BMI medio della popolazione stessa era di 27.7 ± 4.9 Kg/m2. Nessuno dei pazienti era mai stato precedentemente valutato per il deficit di GH.

La motivazione che aveva condotto alla valutazione neuroradiologica e, quindi, al riscontro di PES, era stata: cefalea (30%), oligomenorrea (27%), astenia e disturbi del tono dell'umore (18%), sintomi oftalmologici come peggioramento del visus e diplopia (15%) e pregresso trauma cranico (10%). (figura 1). Tutte le indagini di risonanza mostravano un quadro neuroradiologico di PES totale (definita come una presenza del liquor in più del 50% del cavo sellare e una altezza della ghiandola inferiore a 2 mm).

La valutazione basale endocrinologica ha mostrato in tutti i pazienti valori nei limiti e la presenza di una iperprolattinemia nel 15% dei casi (6 pazienti) (tabella 1).

La valutazione dinamica, effettuata mediante test al GHRH e Arginina ha invece evidenziato una alterata secrezione di GH in 15 pazienti su 39 (38.4%) (tabella 2).

Il sottogruppo dei pazienti affetti dalla diminuita risposta di GH al test di stimolo evidenziava anche una diminuita secrezione di IGF-I senza però che la differenza tra i due sottogruppi, fosse statisticamente significativa.

La valutazione dei parametri metabolici ci ha mostrato un quadro peggiore nei pazienti affetti dal deficit (GHD) rispetto ai normosecretori (NO GHD), soprattutto per quanto riguardava i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi che mostravano differenze statisticamente significative tra i 2 sottogruppi (tabella 3).

Infine, ultimo aspetto valutato comparativamente tra i normosecretori ed i deficitari, la valutazione del quadro densitometrico osseo evidenziava, allo studio con metodica DEXA, un peggior contenuto minerale osseo soprattutto a carico del sito femorale (T score lombare: - 0.7 ± 1.0 vs – 0.3 ± 0.8; T score femorale: - 1.5 ± 0.6 vs – 0.3 ± 0.7)

Infine, tutti i pazienti appartenenti al gruppo di controllo, afferenti al nostro ambulatorio per il riscontro incidentale di una lesione nodulare tiroidea, hanno mostrato una normale funzionalità endocrina per tutti i parametri basali esaminati e una normalità del picco di GH al test di stimolo in tutte le prove dinamiche eseguite.

Discussione

Il nostro studio conferma l'importanza della valutazione endocrinologica e, nello specifico ipofisaria, nei pazienti in cui vi è un riscontro di una sella vuota primaria (PES). Abbiamo infatti potuto verificare come in una importante percentuale della nostra casistica l'alterazione della funzione ipofisaria (nello specifico dell'asse GH/IGF-I) sia non trascurabile.

Questa condizione quindi che, in passato, è spesso stata vista come una semplice 'variante' anatomica senza alcun importanza funzionale potrebbe quindi essere considerata come una condizione in cui la funzionalità della ghiandola vada sempre controllata con attenzione.

Infatti, anche grazie alle migliorate conoscenza di fisiopatologia e alle migliorate tecniche diagnostiche, oggi sappiamo come l'alterazione della normale secrezione dell'asse GH/IGF-I è una condizione clinica estremamente importante che può impattare sia sulla qualità che sull'aspettativa di vita. In altri contesti clinici è stato ormai dimostrato come la presenza di un deficit di GH, non adeguatamente trattato, possa condurre allo sviluppo e/o al peggioramento di una condizione clinica caratterizzata da un peggioramento dei parametri cardiovascolari con un aumento del rischio cardiovascolare stesso. Inoltre la non adeguata presenza di un asse correttamente funzionante può influire su aspetti sicuramente importanti nella regolazione di una adeguata qualità di vita come la performance muscolare ed il tono dell'umore.

Ad oggi le nostre conoscenze non ci dicono chiaramente quali possano essere le cause che conducono allo sviluppo di un quadro anatomico di questo tipo. Sono stati chiamati in causa fattori immunitari, come la presenza di ipofisiti autoimmuni pregresse [4,5,6] ma lo steso dato, specie in serie più numerose non è stato chiaramente confermato [11]. L'associazione con il sesso femminile ha portato alcuni autori a chiamare in gioco le modifiche morfologiche che si sviluppano in corso di gravidanza con i cambiamenti di volume della ghiandola stessa e le differenti pressioni che si possono sviluppare nel cavo sellare. Anche l'obesità [9] è spesso stata chiamata in causa come causa predisponente, anche se ad esempio questo dato non era presente in maniera netta nella nostra popolazione per la maggior parte composta di persone al limite del normopeso. Quello che ci sembra però fondamentale sottolineare, soprattutto per la nostra "real practice" quotidiana, è la possibilità che una condizione anatomica di riscontro spesso incidentale, in passato ritenuta silente e senza particolare significatività funzionale, posa diventare un aspetto impattante sul quotidiano del soggetto esaminato.

E' da sottolineare ad esempio la presenza, in letteratura, di esperienze che hanno mostrato come in casistiche provenienti da reparti di medicina d'urgenza, la presenza di ipopituitarismo spesso non diagnosticato nascondesse situazioni anatomiche di questo tipo. Un lavoro aveva ad esempio rivalutato una casistica di ricoveri per

iposodiemie che celavano alterazioni della funzione surrenalica secondaria a deficit di ACTH e in una buona quota di queste situazioni era presente una non diagnosticata sella vuota primaria [15]. Ancora più recentemente altre piccole serie hanno sottolineato come le alterazioni della funzione ghiandolare non siano da trascurare in questa categoria di pazienti [8,16,17]. Ovviamente il deficit più frequentemente riscontrata è il deficit di GH con percentuali variabili tra il 25% ed il 60%. Percentuali minori, poco sotto il 19%, sono quelle in cui è diagnosticato un deficit di gonadotropine mentre le alterazioni nella secrezione di ACTH e TSH sono riportate molto più raramente [8].

La presenza molto più rara di questi deficit non deve mai però far dimenticare la loro possibilità. Sono infatti presenti case report in letteratura che descrivono situazione in cui alterazioni gravi della funzione cardiovascolare [18] o una importante diminuzione della performance fisica possa celare problematiche correlate alla diminuita secrezione di ACTH [19,31].

Nel caso del nostro lavoro la nostra attenzione si è focalizzata sulla presenza di un eventuale deficit di GH ma non abbiamo trascurato la funzione ipofisaria nella sua globalità.

La focalizzazione sulla funzione dell'asse GH/IGF-I è stata determinata dall'importanza della normale secrezione di quest'asse e dal riscontro, ormai ben supportato da evidenze importanti, di come la sindrome da deficit di GH sia assimilabile ad una vera e propria sindrome metabolica con un aumento significativo del rischio cardiovascolare così come sottolineato e raccomandato dalla letteratura e dalle line guida dell'Endocrine Society [21,22]. E' infatti ormai chiaro come le persone affette dal deficit di GH soffrano di un peggior quadro metabolico e cardiovascolare [23,24,25] e come anche la severità di questa alterazione sia strettamente correlata al grado di severità della alterata secrezione di GH [26]. Inoltre, quadro estremamente importante, ormai è ben definito come la presenza del deficit di GH possa impattare in misura rilevante sullo stato di salute del compartimento osseo. Questo aspetto, anche alla luce dell'invecchiamento della popolazione generale, è dato non trascurabile visto l'impatto in termini anche economici che l'aumento degli eventi fratturativi può avere nell'ambito sociale oltre che personale del paziente [27].

Il nostro lavoro, passando al commento più stretto dei risultati, sottolinea ancora una volta come la presenza di una alterata secrezione dell'asse GH/IGF-I abbia una importante ricaduta su aspetti metabolici ed ossei. Abbiamo infatti potuto constatare un peggior profilo lipidico nei soggetti affetti dal deficit così come il quadro densitometrico osseo, specie a livello del sito femorale, era peggiore nei deficitari rispetto ai normo secretori. Un aspetto che ci sembra anche particolarmente rilevante è come la popolazione da noi studiata, oltre a essere non avanzata come età, non lamentava particolare clinica. Questo potrebbe sottolineare la necessità della valutazione endocrinologica e, nello specifico dell'asse GH/IGF-I, sempre anche a prescindere la clinica lamentata dal paziente. L'importanza dello sviluppo di alterazioni endocrinologiche nei portatori di PES [36, 37] ma soprattutto l'importanza queste alterazioni ormonali potrebbero avere nel determinare una progressione del rischio cardiovascolare [34] sottolinea ancora con più forza la necessità della valutazione endocrinologica e, visto l'accordo dei dati, dà anche maggiore forza ai nostri risultati.

Inoltre va ricordato come una attenta diagnosi potrebbe, attraverso una adeguata e corretta terapia sostitutiva, migliorare i sintomi e diminuire il rischio di progressione del danno [30].

Conclusioni

Il riscontro di una sella vuota primaria (PES) è evenienza estremamente frequente nella popolazione generale, soprattutto grazie al miglioramento ed al maggior uso delle moderne tecniche di neuroradiologia (RM, TC). La conoscenza che una parte non trascurabile di questa alterazione anatomica può influire negativamente sulla funzionalità della ghiandola ipofisaria, è dato da ricordare e non sottovalutare. L'alterazione più spesso riscontrata, come anche nella nostra casistica, è soprattutto a carico dell'asse GH/IGF-I. L'alterazione funzionale di quest'asse, è stata ormai, con evidenze forti, associata ad una diminuita aspettativa e qualità di vita.

La Sindrome da carenza di GH (GHD) è ormai riconosciuta come avere caratteristiche cliniche e patogenetiche simili alla sindrome metabolica e gravata, nell'impatto sull'aspettativa e qualità di vita, da un peggioramento del quadro densitometrico osseo. Pur nella necessità di continuare ad incrementare le osservazioni cliniche per confermare il nostro lavoro, come quello di altre più importanti casistiche presenti in letteratura, e nell'attesa di avere dati su quello che potrebbe essere l'impatto di una terapia sostitutiva, pare doveroso sottolineare che la ricerca di un deficit di GH andrebbe sempre fatta in soggetti con questo riscontro anatomico, soprattutto laddove fossero associati segni e sintomi tipici (quali la riduzione della performance psicofisica, aumentata quantità di massa grassa, profilo metabolico non adeguato, quadro di alterata densitometria ossea)

Bibliografia

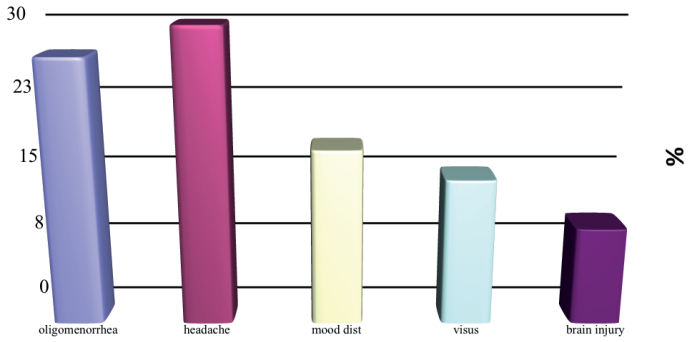
1. Busch W. Morphology of sella turcica and its relation to the pituitari gland. Virchows Arch 1951; 320: 437 – 58.

2. Sage MR, Blumbergs PC. Primary empty Sella turcica: a radiological – anatomical correlation. Australas Radiol. 2000; 44(3): 341 – 8.

3. Bjerre P. The Empty Sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. Acta Neurol Scand Suppl. 1990; 130: 1–25. drome and pituitary tumors. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 495 – 500.

4. Mau M, Phillips TM, Ratner RE. Presence of anti-pituitary hormone antibodies in patients with empty sella syndrome and pituitary tumors. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 495 – 500.
5. Komatsu M, Yamauchi R, et al. Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella sindrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 67 (4): 633–8.
6. Giavoli C, Ferrante S, Bergamaschi L et al. An unusual case of recurrent autoimmune hypophysitis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118 (5):287-90.
7. Rogelio Garcìa-Centeno, Josè Pablo Suàrez-Llanos, Elisa Fèrnandez- Fèrnandez et al. Empty sella and primary autoimmune hypothyroidism. Clin Exp Med. 2010; 10:129–134.
8. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M et al. Primary empty sella: Why and when to
investigate Hypothalamic-pituitary function. J Endocrinol Invest. 2010; 33: 343-346
1. Durodoye OM, Mendlovic DB, Brenner RS, et al. Endocrine disturbances in Empty Sella Syndrome: case reports and review of literature. Endocr Pract. 2005; 11 (2): 120-4.
2. Gasperi M, Aimaretti G, Cecconi E., et al. Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. J Endocrinol Invest. 2002; 25(4): 329 – 33.
3. De Marinis L, Bonadonna S , et al. Primary Empty Sella. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (9): 5471 – 7.
4. De Boer H, Bolk GJ, Van der Veen EA, et al. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev 1995; 16 (1): 63 - 86.
5. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, et al. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78 (3): 669 - 74.
6. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (5): 2192 - 9.
7. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, et al. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. Eur J Endocrinol. 2003; 149 (3): 177 - 8.
8. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary Empty sella syndrome in a series of 142 patients. J Neurosurg 2005; 103 (5):831 – 6.
9. Del Monte P, Foppiani L, Cafferata C, et al. Primary Empty sella in adults: Endocrine Findings. Endocr J 2006; 53 (6): 803 – 9.
10. Lamont SN, McBride WT, Bill KM et al. Profound vasodilatory hypotension in a patients with known empty sella syndrome following cardiac surgery. Anaesthesia 2007; 62 (8): 846 – 9.
11. Gulcan E, Gulcan A, Taser F et al. May primary empty sella turcica be a cause of isolated ACTH deficiency? A case report and the review of related literature. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28 (6): 745 – 8
12. Komada H, Yamamoto M, Okubo S et al. A case of hypothalamic panhypopituitarism with empty sella syndrome: case report and review of the literature. Endocr J. 2009 Aug; 56 (4): 585 – 9
13. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (5): 1621 – 34.
14. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. 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 (6): 695 – 700.
15. Leonsson M, Hulthe J, Oscarsson J, et al. Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 57 (6): 751-9.
16. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Bladowska J, et al. Risk factor of cardiovascular disease in GH-deficient adults with hypopituitarism: a preliminary report. Med Sci Monit. 2006; 12 (2): 75-80.
17. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Circulation 2003; 108 (21): 2648 - 52.
18. 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; 41 (4): 511 – 6.
19. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev. 2008; 29 (5): 535 – 59.
20. McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. Acta Paediatr Scand Suppl. 1989; 356: 70 - 2; discussion 73 - 74.
21. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, et al. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. Endocr Rev 2006; 27 (3): 287 - 317.
22. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, et al. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89 (4): 1684-93.
23. Paz Flores C, Rosales Carballa J, Blanco Lobernaas J. Muscle weakness as first manifestation of panhypopituitarism secondary to empty sella syndrome. An Med Interna. 2008; 25 (6): 309 - 11.
24. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. 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.
25. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. Pituitary. 2013 Jun; 16 (2): 270 - 4
26. Colao A, Cotta OR, Ferone D et al Role of pituitary dysfunction on cardiovascular risk in primary empty sella patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Aug; 79 (2): 211 - 6
27. Rani PR, Maheshwari R, Reddy TS et al Study of prevalence of endocrine abnormalities in primary empty sella. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Oct; 17 (Suppl 1): S125 - 6.
28. Ghatnatti V, Sarma D, Saikia U. Empty sella syndrome - beyond being an incidental finding. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Dec; 16 (Suppl 2): S321 - 3.
29. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A et al DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Primary empty sella: a comprehensive review. Eur J Endocrinol. 2017 Dec; 177 (6): R275 - R285.

Motivazioni che hanno condotto allo studio neuroradiologico



Caratteristiche cliniche e biochimiche della popolazione in esame

	Gruppo totale	Reference range
Numero totale	39	
Età	55 ± 11	
Maschi / Femmine	6 ± 33	
BMI	27.7 ± 4.9	19.5 – 24.5 Kg/m2
Glicemia	93 ± 18,5	70 – 110 mg/dl
Colesterolo totale	200 ± 42	120 – 220 mg/dl
LDL Colesterolo	129 ± 37	< 160 mg/dl
HDL Colesterolo	51 ± 15	35 – 80 mg/dl
Trigliceridi	124 ± 43	50 – 180 mg/dl
fT4	1.1	0.6 – 1.15 ng/ml
TSH	2.03	0.34 – 5.6 µlU/ml
Cortisolo	250	138 – 690 nmol/l
ACTH	17.8	0 – 46 pg/ml
PRL	18.7	M: < 18 ng/ml; F < 24 ng/ml
GH (basale)	0.75	0.06 – 5 ng/ml
GH (picco)	14.1	> 16 ng/ml
IGF-I	140.8	corretti per sesso ed età

Valori medi di picco di GH al test di stimolo confrontati tra GHD e no GHD

	GHD	no GHD
GH basale	0.1 ± 0.2	1.02 ± 1.5
Gh picco	3.8 ± 2.9	22 ± 13
IGF-I	104.3 ± 80.7	168.1 ± 22.7

Parametri metabolici ed ossei GHD vs no GHD

	GHD	no GHD	P
Glicemia	92 ± 22	91.7 ± 13	n.s.
Colesterolo totale	218.5 ± 23	186 ± 35	
LDL colesterolo	144.5 ± 34.15	120 ± 33	n.s.
Trigliceridi	155.3 ± 46	102 ± 31	p = 0.0021
T score lombare	- 0.8 ± 1.1	- 0.4 ± 0.8	n.s.
T score femorale	- 1.4 ± 0.6	- 0.2 ± 0.8	p = 0.0013

Effetti del trattamento con ormone della crescita (rhGH) in soggetti affetti da Talassemia major: risultati preliminari di un Ambulatorio dedicato

Dott. Maurizio Poggi - Ambulatorio Patologia Ipofisiaria
UOC Endocrinologia – Azienda Ospedaliera Sant'Andrea – Roma

Introduzione

Le talassemie trasfusione dipendenti (e tra queste la Talassemia Major) sono delle malattie su base genetica caratterizzate da una alterata produzione delle catene globiniche che esitano in un quadro clinico di anemia cronica e nella necessità di continue trasfusioni di emazie (1). La continua necessità di trasfusioni conduce ad un severo accumulo di ferro che risulta essere la principale causa delle maggiore complicanze e comorbidità del paziente stesso. Oggi i pazienti adulti affetti da Talassemia Major presentano un quadro clinico caratterizzato da numerose endocrinopatie, in particolare alterazioni a carico della funzione ipofisaria, tiroidea, gonadica e pancreatica. Inoltre le alterazioni a carico dell'osso (diminuzione della quantità del tono calcico e modificazioni patologiche della microarchitettura dell'osso stesso, esitano in una complicanza temibile sia per la qualità che per l'aspettativa di vita di questi pazienti anche alla luce della particolare precocità di insorgenza (2).

Riguardo le endocrinopatie numerosi lavori, nel passato, hanno evidenziato una importante prevalenza delle alterazioni della funzione ipofisaria in particolare dell'asse GH/IGF-I. La maggior parte di questi studi sono stati condotti in popolazioni pediatriche e in età transizionale (3, 4, 5), mentre ancora pochi sono i dati riguardanti popolazioni di soggetti adulti (6).

Recentemente noi ed altri gruppi abbiamo evidenziato come le alterazioni dell'asse GH/IGF-I (7, 9) nei pazienti adulti affetti da β-Talassemia Major dovrebbero sempre essere considerate nel panel diagnostico vista l'importante prevalenza del deficit e vista la sua possibile importanza nell'induzione e nella progressione di alcune comorbidità (cuore e osso soprattutto) particolarmente importanti in questi pazienti e su cui il deficit stesso potrebbe ricoprire un ruolo non trascurabile. Infatti anche l'aspetto cardiaco, importante se consideriamo quanto lo scompenso cardiaco sia causa di comorbidità e di morte in questi soggetti, potrebbe risentire di una corretta diagnosi del deficit di GH e di un suo trattamento (così come evidenziato in letteratura in altri quadri di scompenso non correlate al deposito emosiderinico).

Infine va sottolineato come pazienti affetti da deficit di GH siano particolarmente a rischio di una riduzione della performance fisica (astenia, facile stancabilità) tipicamente segni classici dei pazienti affetti da talassemia ed ovviamente in relazione principalmente allo stato di anemia cronica. Un trattamento con rhGH, laddove presente il deficit, potrebbe comunque migliorare questo aspetto e aumentare il grado di soddisfazione del quotidiano con un miglior profilo non solo fisico ma anche psicologico. Il trattamento con rhGH potrebbe quindi essere un nuovo strumento nell'armamentario terapeutico in questi pazienti e modificare nel breve termine la qualità di vita e, nel lungo termine, il controllo ed il trattamento di importanti comorbidità quali la patologia cardiaca ed ossea.

Il nostro scopo è quindi di riportare, per primi, i risultati preliminari di un trattamento a breve termine con ormone della crescita ricombinante (rhGH) in un piccolo gruppo di soggetti adulti affetti da Talassemia Major, specialmente riguardo aspetti di sicurezza, aspetti metabolici ed il senso di benessere.

Materiali e Metodi

Abbiamo studiato una popolazione di 18 soggetti adulti politrasfusi affetti da β-Talassemia Major (9 femmine e 9 maschi) con una età media di 34.05 ± 6.36 anni. Tutti i pazienti erano regolarmente trasfusi e sottoposti ad un regolare schema di terapia chelante dall'età di 1 anno. Nel corso dello studio i livelli di emoglobina erano costantemente mantenuti tra 7.5 g/dl e 10.5 g/dl.

In tutti I pazienti la diagnosi di GH deficit è stata effettuata, come precedentemente descritto (7), mediante test al GHRH + Arginine. Prelievi venosi sono stati effettuati per i livelli di GH ai tempi 0, 30, 45, 60 and 90 minuti dopo la somministrazione del bolo di GHRH mentre la valutazione dei livelli di IGF-I è stata effettuata solo al basale. La scelta di usare, per la diagnosi, il test al GHRH e Arginina, invece del riconosciuto ITT (considerato il gold standard nella diagnosi del deficit di GH) è stata dettata dalla sua migliore tollerabilità, dai minori effetti collaterali uniti ad una ottima efficacia e riproducibilità dei risultati. Il test con la combinazione del GHRH e Arginina è ormai riconosciuto in letteratura come una valida alternativa purché, nella sua valutazione, i valori del picco di GH siano corretti per il BMI (indice di massa corporeo) del soggetto testato. In accordo con la letteratura e con una recente consensus, infatti, la diagnosi di un deficit di GH severo è definita per valori < 11.0 ng/ml per BMI < 25 kg/m2, < 8.0 ng/ml for BMI > 25 kg/m2, e < 4.0 ng/ml per BMI > 30 Kg/m2) (8).

Riguardo la popolazione in esame 6 dei nove maschi

(66%) e tutte le femmine erano affetti da ipogonadismo ipogonadotropinico. I maschi erano in terapia sostitutiva con steroidi gonadici per via transdermica (Testogel, Schering SpA, Milano, Italia) ad una dose media di 50 mg giornalieri, mentre le femmine erano in trattamento sostitutivo estroprogestinico standard mediante la somministrazione di estroprogestinici (dosaggio medio di estrogeni somministrati 20 mcg/die). Otto pazienti (cinque femmine e tre maschi) erano affetti da ipotiroidismo primario ed erano in trattamento sostitutivo con levotiroxina alla dose media di 100 mcg/giorno (Eutirox, Bracco SpA, Milano, Italia).
Quattro pazienti, tutte femmine, erano affette da diabete mellito ed erano in trattamento stabile con insulina. Tre pazienti (tutti maschi) erano affetti da iposurrenalismo ed erano in trattamento sostitutivo con corticosteroidi per os (idrocortisone alla dose media di 15 mg/die). Nessuno dei pazienti in esame era affetto da ipoparatiroidismo. Il 55.5% dei pazienti (10 su 18) presentavano una sieropositività per il virus dell'epatite C ma nessuno, nel periodo in esame, era in trattamento con interferone.
Tutti i pazienti sono stati trattati con GH ricombinante (rhGH – Humatrope, Eli Lilly, USA) con iniezioni sottocutanee serali con un dosaggio di partenza di 0.2 mg/die, successivamente adeguato sulla base della risposta clinica e dei valori sierici di IGF-I (corretti per sesso ed età.)
In tutti i pazienti è stato registrato il peso, l'altezza, monitorato il BMI ed è stata valutata la circonferenza vita prima dell'inizio della terapia e alla fine del trattamento (1 anno)
Sono stati raccolti prelievi di sangue al basale e alla fine del trattamento per i seguenti parametri: IGF-I, Glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, Trigliceridi. E' stata infine effettuato un monitoraggio, nel corso dello studio, dei valori sierici di ferritina.
Infine, al basale e durante il follow up dello studio, è stata raccolta la valutazione del senso di benessere generale di ogni paziente mediante somministrazione di apposito questionario dedicato e validato per il deficit di GH (QLS-H) così come già descritto in letteratura in questo contesto clinico (11).
Nessuno dei pazienti studiati e trattati aveva mai effettuato, in passato, terapia con rhGH.

Risultati

Le caratteristiche cliniche e biochimiche della popolazione nella sua completezza al basale prima del trattamento e alla fine dello studio sono mostrate nella tabella 1. Tutti i pazienti arruolati nello studio mostravano ottimi valori di ferritina sierica a dimostrazione di una buona terapia trasfusionale e chelante. (Valori medi di Ferritina: 562.5 ± 470 mcg/l). Tutti I pazienti inclusi avevano mostrato una alterata risposta del GH al test di stimolo (picco medio di GH: 4.2±1.2 ng/ml). Dopo attenta correzione per età, la maggioranza dei pazienti mostrava bassi livelli di IGF-I (valori medi 81.81 ± 64.42 ng/ml). E' stata considerata, vista l'importante presenza di danno epatico in questa categoria di pazienti, la possibile relazione di una epatopatia sulla produzione di IGF-I ma la comparazione non ha mostrato differenze nella produzione di IGF-I stessa tra pazienti con alterata produzione di transaminasi e pazienti con normale profilo enzimatico (74.7 ± 38.6 ng/ml vs 77.6 ± 99.7) probabilmente in considerazione che, laddove presente un danno epatico, questo era lieve e senza progressione verso una fibrosi/cirrosi.
Nessun effetto avverso è stato riportato durante la terapia con rhGH e nessun paziente ha abbandonato lo studio né è stato perso nel follow up.
L'efficacia del trattamento con rhGH è stata dimostrata da un significativo incremento, nella totalità del gruppo, dei livelli di IGF-I (107.73 ± 66.76 ng/ml vs 81.81 ± 64.42 ng/ml, $p = 0.007$).
Riguardo i parametri clinici abbiamo potuto osservare un significativo miglioramento della circonferenza vita alla fine del periodo di follow up (91.7 ± 7.78 vs 94.0 ± 9.19, $p = 0.003$) mentre non abbiamo osservato differenze riguardo i valori di indice di massa corporea (BMI) (24.25 ± 2.05 vs 23.32 ± 1.7, $p = 0.9$). Tutte le restanti terapie sostitutive sono rimaste generalmente stabili nel corso del trattamento e non s sono registrati cambiamenti, in senso peggiorativo, del compenso glicemico.
Riguardo il profilo metabolico sierico, nel corso del trattamento, abbiamo potuto osservare un quadro di lieve miglioramento dei livelli lipidici senza che però questa differenza fosse statisticamente significativa. Infine la valutazione dello stato di benessere, valutato mediante somministrazione di idonei questionari validati, ha evidenziato un netto e significativo miglioramento nel senso di benessere percepito. (QLS-H score: 53.25 ± 11.31vs 38 ± 7.07, $p = 0.048$; Z score – 0.50 ± 0.02 vs – 0.98 ± 0.67, $p = 0.047$) (Tab. 2).

Discussione

Il nostro studio mostra, per la prima volta, I risultati di un trattamento con rhGH in soggetti adulti politrasfusi affetti da Talassemia major con diagnosi di alterata funzione dell'asse GH/IGF-I.
Sia il nostro che altri gruppi hanno recentemente mostrato come le alterazioni dell'asse GH/IGF-I non siano un evento raro nelle popolazioni affette da talassemie trasfusione dipendente. (6, 9) Nel passato questo dato era già stato evidenziato ma, nella maggior parte dei casi, solo in popolazioni pediatriche e in soggetti in età di transizione (2, 5). La letteratura più recente ha invece mostrato come anche nella popolazione talassemica adulta questa alterazione vada sempre sospettata ed adeguatamente ricercata soprattutto considerando l'importanza che l'asse GH/IGF-I può rivestire sullo stato

di salute del cuore e dell'osso, due target particolarmente colpiti in questa popolazione di soggetti che negli ultimi decenni hanno visto, grazie alle migliorate terapie trasfusionali e chelanti, drammaticamente migliorare l'aspettativa di vita con un radicale cambiamento dei classici quadri clinici.

Inoltre la presenza di un deficit di GH, ed il suo trattamento, potrebbe rivestire in questo tipo di pazienti un ruolo cruciale essendo stata più volte dimostrata, in altri contesti clinici, una stretta correlazione tra deficit di GH e aumento della mortalità, soprattutto a carico di aspetti cardiovascolari (aspetto cruciale dell'aumentata mortalità dei soggetti talassemici che, insieme a cause di insufficienza epatica riconoscono lo scompenso cardiaco come principale causa di mortalità e morbidità. (12, 15)

Noi abbiamo recentemente dimostrato, in un ampio gruppo di pazienti affetti da talassemia major, come la presenza del deficit di GH sia importante in termini di prevalenza e come questa alterazione non sia direttamente correlabile ai parametri di efficacia della terapia chelante e trasfusionale (7).

Questo lavoro è la naturale prosecuzione di quelle esperienze e per tale motivo abbiamo volute vedere gli effetti di un trial di terapia con rhGH. Come sopra descritto tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una terapia con basse dosi di ormone ricombinante (starting dose 0.2 mg/die) successivamente adeguata sulla scorta della risposta clinica e dei livelli di IGF-I, sempre corretti per sesso ed età.

Riguardo i risultati, primo fra tutti la nostra popolazione ha mostrato una ottima risposta in termini di tollerabilità e sicurezza. Nessun soggetto, infatti, ha riportato effetti collaterali nel corso del trattamento e nessuno ha avuto la necessità/richiesta di interrompere lo studio.

Nel corso del trattamento abbiamo potuto osservare un chiaro e netto miglioramento del profilo metabolico, specialmente riguardo i parametri clinici e, in minor misura, per i parametri ematochimici.

Riguardo i parametri metabolici clinici abbiamo potuto osservare un miglioramento statisticamente significativo della circonferenza vita con una sua diminuzione in quasi tutti i pazienti.

La differenza osservata era statisticamente significativa ($p = 0.003$) e potrebbe essere cruciale se consideriamo l'aumentata aspettativa di vita di questi pazienti e la possibilità, attraverso la riduzione di questo parametro, di una influenza positiva sul rischio cardiovascolare nel tempo. Il risultato della terapia con rhGH sul profilo lipidico e sui livelli di glicemia si è mostrato meno importante, benché positivo, ma questo aspetto potrebbe essere in relazione alla brevità del trial di terapia effettuato (1 anno). Non si può escludere che aumentando il periodo di trattamento (così come il campione dei soggetti valutati) il trattamento possa influire positivamente anche su questo parametro abbattendo ulteriormente il rischio cardiovascolare di questi soggetti, così come succede in pazienti affetti da deficit di GH in altri contesti clinici.

La non variazione del BMI è in accordo con altri lavori della letteratura ma non inficia gli ottimi risultati mostrati dal nostro lavoro nella capacità della terapia di ridurre il rischio cardiovascolare. Su questo non va sottovalutata anche la possibilità della terapia di esercitare un impatto positivo sulla possibilità dell'aumento dell'attività fisica.

Il miglioramento del senso di benessere dimostrato, e confermato in modo statisticamente significativo dalla modifica delle risposte ai questionari di valutazione somministrati (QoL-H) potrebbe infatti condurre, nel tempo, ad un incremento della performance cardiaca e muscolare. L'incremento della performance muscolare potrebbe condurre ad un aumento dell'attività fisica, notoriamente un aspetto assolutamente fondamentale nella gestione e riduzione del rischio cardiovascolare. Nella nostra particolare categoria di pazienti, inoltre, l'aumento dell'attività fisica potrebbe migliorare l'approccio terapeutico alla problematica ossea in questi soggetti, aspetto assolutamente cruciale e difficile spesso da trattare anche con le moderne terapie anti-riassorbitive.

Per quanto di nostra conoscenza questo riportato è il primo lavoro che ha valutato gli effetti della terapia con rhGH in soggetti adulti affetti da talassemia Major. Siamo convinti che i nostri risultati siano assolutamente osservazioni preliminari e devono essere confermati da casistiche più ampie con un follow up maggiore. Riteniamo anche, però, che l'esperienza è assolutamente cruciale mostrando uno scenario estremamente importante che potrebbe cambiare in maniera estremamente importante l'approccio terapeutico a questa categoria di pazienti già estremamente provata e spesso con scarsi risultati alle terapie comunemente in atto.

Inoltre il miglioramento dei parametri psicologici e della sensazione di benessere potrebbe impattare positivamente su un aspetto fondamentale come quello della sensazione di benessere particolarmente importante in una categoria di pazienti già provata dalla cronicità di malattia e dall'alta medicalizzazione necessaria dalla stessa.

Bibliografia

1. Rund D, Rachmilewitz E. (2005) Beta-Thalassemia. N Engl J Med, 353: (11) 1135 – 1146

2. De Sanctis V. (1995) Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassemia major. Clin Endocrinol (Oxf), 42: 581 – 588

3. Vidergor G, Goldfarb A, Glaser B et al. (2007) Growth hormone reserve in adult beta thalassemia patients. Endocrine, 31: 33 - 37

4. Scacchi M, Danesi L, De Martin et al. (1991) Treatment with biosynthetic growth hormone of short thalassemic patients with impaired growth hormone secretion. Clin Endocrinol (Oxf), 35: 335 – 339

5. Wu KH, Tsai FJ, Peng CT. (2003) Growth hormone (GH) deficiency in patients with b-thalassemia major and the efficacy of recombinant GH treatment. Ann Hematol., 82: 637 – 640
6. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. (2007) Growth hormone deficiency (GHD) in adult thalassaemic patients. Clin Endocrinol (Oxf), 67 (5): 790 – 795
7. Poggi M, Pascucci C, Monti S, et al. (2010) Prevalence of growth hormone deficiency in adult polytransfused β-thalassemia patients and correlation with transfusional and chelation parameters. J Endocrinol Invest; 33 (8): 534 – 8
8. GH Deficiency Consensus Workshop Partecipants "Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of 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
9. Pincelli AI, Masera N, Tavecchia L et al. (2010) GH Deficiency in Adult B-Thalassemia Major Patients and its Relationship with IGF-1 Production. Pediatr Endocrinol Rev; 8 Suppl 2: 284 – 9
10. Thomas JD, Monson JP. (2009) Adult GH deficiency throughout lifetime. Eur J Endocrinol; 161 (Suppl 1): S 85 - 95
11. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ et al. (2004) Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). J Clin Endocrinol Metab; 89 (4): 1684 - 93
12. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. (2006) Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 91 (5): 1621 - 1634
13. De Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. (1995) Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev, 16: 63-86
14. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. (2004) Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. Journal Clin Endocrinol Metab, 89: 2192 - 2199
15. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, et al. (2004) Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). J Clin Endocrinol Metabol, 89: 1684 - 1693
16. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, et al. (2006) The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. Endocr Rev, 27 (3): 287 - 317.
17. Skordis N, Toumba M. (2011) Bone disease in thalassemia major: recent advances in pathogenesis and clinical aspects. Pediatr Endocrinol Rev; 8 Suppl 2: 300 – 6
18. Groban L, Lin M, Kassik KA, Ingram RL, et al. (2011) Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life and is prevented by growth hormone supplementation. Growth Horm IGF Res; 21 (2): 81 – 8
19. Andreassen M, Faber J, Kjaer A, et al. (2011) Cardiac function in growth hormone deficient patients before and after 1 year with replacement therapy: a magnetic resonance imaging study. Pituitary; 14 (1): 1- 10

Caratteristiche cliniche e biochimiche della popolazione in esame

	Nostro gruppo	Valori di normalità (dove applicabile)
Paziernti	18	-
Femmine /maschi	9/9	-
Età (anni)	34.05 ± 6.36	-
Ferritina (ng/ml)	562.5 ± 470.2	11 – 336
HCV +	55.5%	-
Ipogonadismo ipogonadotropinico	83.3%	-
Ipotiroidismo	44.4%	-
Diabete mellito	22.2%	-
Ipocortisolismo	16.6%	-

Parametri clinici ed ematochimici al basale e dopo terapia con rhGH

	Basale	Dopo rhGH	p
BMI (kg/m2)	23.32 ± 1.70	24.25 ± 2.05	n.s.
Circonferenza vita (cm)	94 ± 9.19	91.75 ± 7.78	p = 0.003
IGF-I (ng/ml)	81.81 ± 64.42	107.73 ± 66.76	p = 0.007
Glicemia (mg/dl)	101.67 ± 60.81	95.55 ± 19.80	n.s.
Colesterolo totale (mg/dl)	129.73 ± 68.59	119.33 ± 11.31	n.s.
HDL – Colesterolo (mg/dl)	52.10 ± 9.19	45.50 ± 0.71	n.s.
Trigliceridi (mg/dl)	85.36 ± 55.15	102.56 ± 99.70	n.s.
QLS-H score	38 ± 7.07	53.25 ± 11.31	p = 0.048
QLS Z-score	- 0.98 ± 0.67	- 0.50 ± 0.67	p = 0.047

Humatrope®
somatropina



HumatroPen 24mg

Facile da insegnare e da usare[5]

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

Perché?

MAGGIOR CONCENTRAZIONE
Minor volume di somministrazione[1]

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

Quindi?

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

Compliance

Maggior aderenza terapeutica[3]

Clinical outcome

Raggiungimento del target terapeutico[2]



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

Minori costi diretti nelle regioni dove si paga il ticket

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

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

Lilly

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

Humatrope®
somatropina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Humatrope 6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile. Humatrope 12 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile. Humatrope 24 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile.
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Humatrope 6 mg: la cartuccia contiene 6 mg di somatropina. Quando ricostituita, contiene 2,08 mg/ml. Humatrope 12 mg: la cartuccia contiene 12 mg di somatropina. Quando ricostituita, contiene 4,17 mg/ml. Humatrope 24 mg: la cartuccia contiene 24 mg di somatropina. Quando ricostituita, contiene 8,33 mg/ml. La somatropina viene prodotta mediante tecnica del DNA ricombinante in Escherichia coli. Humatrope contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, in pratica è privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è di colore bianco o quasi bianco. Il solvente è una soluzione limpida.
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche - Pazienti pediatrici Humatrope è indicato per il trattamento a lungo termine dei bambini con deficit di statura dovuto ad inadeguata secrezione dell'ormone della crescita endogeno. Humatrope è indicato anche per il trattamento della bassa statura nelle bambine con Sindrome di Turner, confermata dall'analisi cromosomica. Humatrope è indicato inoltre per il trattamento del ritardo di crescita nei bambini prepuberi con insufficienza renale cronica. Humatrope è indicato anche per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA. Humatrope è indicato inoltre per il trattamento del disturbo di crescita (altezza attuale SDS < -2,5 ed altezza corretta in base alla statura dei genitori SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a –2 SD, che non hanno presentato un recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre. **Pazienti adulti** Humatrope è indicato per la terapia sostitutiva negli adulti con deficit marcato dell'ormone della crescita. I pazienti con grave deficit dell'ormone della crescita nell'età adulta sono definiti come pazienti con patologia ipofisaria-ipotalamica nota e con almeno un deficit noto di un ormone ipofisario, che non sia prolattina. Questi pazienti devono sottoporsi ad un singolo test dinamico al fine di diagnosticare od escludere un deficit della crescita. Nei pazienti con deficit isolato di ormone della crescita ad insorgenza in età pediatrica (senza evidenza di patologia ipofisaria-ipotalamica o che non siano stati sottoposti ad irradiazione cranica) si raccomanda l'esecuzione di due test dinamici, ad eccezione di quelli con un basso valore di IGF-1 (< -2SDS) per i quali può essere effettuato un singolo test. Il limite di riferimento del test dinamico impiegato deve essere preciso.
4.2 Posologia e modo di somministrazione Humatrope è somministrato mediante iniezione sottocutanea, dopo essere stato ricostituito. Dosi e tempi di somministrazione devono essere personalizzati. Tuttavia per: **Pazienti pediatrici con deficit di ormone della crescita** Il dosaggio raccomandato è di 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea; ciò equivale a circa 0,7-1,0 mg/m2 di superficie corporea al giorno. **Pazienti adulti con deficit di ormone della crescita** Il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,15-0,30 mg al giorno. Nei pazienti più anziani e negli obesi può essere necessario un dosaggio iniziale più basso. Tale dose deve essere gradualmente aumentata a seconda del fabbisogno individuale del paziente basato sulla risposta clinica e sulle concentrazioni sieriche di IGF-1. Il dosaggio totale giornaliero generalmente non supera 1 mg. Le concentrazioni di IGF-1 devono essere mantenute al di sotto del limite superiore dell'intervallo normale specifico per l'età. Si consiglia di somministrare la dose minima efficace; il fabbisogno può diminuire con l'aumentare dell'età. Il dosaggio di somatropina deve essere diminuito nei casi di edema persistente o di grave parestesia, al fine di evitare lo sviluppo della sindrome del tunnel carpale (vedere paragrafo 4.8). **Pazienti con Sindrome di Turner** Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea, da effettuare preferibilmente alla sera. Tale dosaggio equivale a circa 1,4 mg/m2 di superficie corporea al giorno. **Pazienti prepuberi con insufficienza renale cronica** Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea. **Pazienti in età pediatrica con alterata funzione del gene SHOX** Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea. **Pazienti in età pediatrica nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)** Il dosaggio raccomandato è di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalente a 1 mg/m2 di superficie corporea al giorno), per iniezione sottocutanea, fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere al paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia, se la velocità di crescita è inferiore a + 1,0 SDS. Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è < 2 cm/anno e, qualora fosse necessaria una conferma, se l'età ossea è > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle epifisi. Le sedi dell'iniezione sottocutanea dovranno essere variate al fine di evitare la comparsa di lipoatrofia. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.
4.3 Controindicazioni La somatropina non deve essere usata se ci sono segni di neoplasia in fase attiva. Prima di iniziare la terapia con ormone della crescita, le neoplasie endocraniche devono essere inattive ed il trattamento anti-tumorale deve essere completato. Il trattamento deve essere interrotto se c'è evidenza di crescita tumorale. Humatrope non deve essere ricostituito con l'accluso solvente nei soggetti con accertata sensibilità al metacresolo o al glicerolo. Humatrope non deve essere usato per favorire la crescita nei bambini con saldatura completa delle epifisi. Il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere iniziato in pazienti in condizioni critiche acute per complicanze secondarie ad interventi chirurgici "a cuore aperto" o addominali, a politrauma accidentale oppure in pazienti con insufficienza respiratoria acuta (vedere paragrafo 4.4). Ipersensibilità al principio attivo.
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. È 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 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%
Ipersensibilità al principio attivo: frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
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. Test 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.
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. PROPRIETÀ 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 × 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. È 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
6 Luglio 2017

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(2) data di deposito AIFA il 29/08/2017



www.valutareinsanita.it