

La
**BASSA
STATURA**

Mauro Bozzola

*Professore Ordinario di Pediatria
Università degli studi di Pavia
Direttore del Centro di ricerca di Auxologia
Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia
mauro.bozzola@unipv.it*

con la collaborazione della
Dr.ssa Elena Bozzola

Questo opuscolo si propone di fornire ai genitori informazioni utili a comprendere meglio l'iter diagnostico e terapeutico proposto dallo Specialista che si occupa del bambino con bassa statura.

Cosa significa “bassa statura”? Quando preoccuparsi?	7
Da cosa è influenzata la crescita?	8
Come possiamo accorgerci che il bambino cresce poco?.....	10
Quando iniziare gli accertamenti diagnostici?	11
Quali sono le cause di bassa statura?	12
Qual è l’impatto emotivo dovuto alla bassa statura?	13
In cosa consiste la terapia sostitutiva? Quali sono gli obiettivi del trattamento?.....	15
La terapia deve essere continuata in corso di malattia?.....	16
Come si valutano i benefici del trattamento con GH?	16
Quali sono i rischi della terapia?	17
“Casi rari”	18
Considerazioni pratiche conclusive.....	18
Iter diagnostico della bassa statura.....	21
Allegato - Nota AIFA n. 39	22

Percorso diagnostico-terapeutico della bassa statura

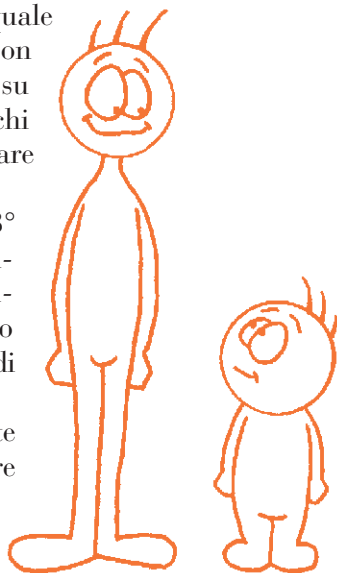
Cosa significa “bassa statura”? Quando preoccuparsi?

Il problema della statura spesso inizia con l'ingresso del bambino nella scuola, quando i genitori hanno modo di fare un confronto con i compagni.

Se ai loro occhi appare essere più piccolo rispetto ai coetanei, viene consultato il Pediatra curante, il quale intersecando l'altezza del bambino con la sua età ne individua il percentile* su un'apposita grafica (diversa per maschi e per femmine) allo scopo di evidenziare deviazioni dalla normalità.

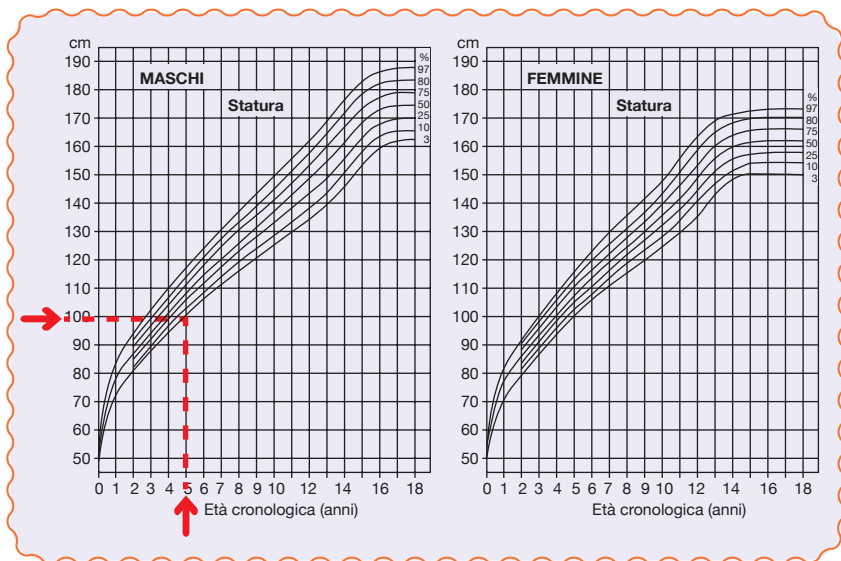
Nel caso di un'altezza inferiore al 3° percentile oppure al di sotto del percentile corrispondente al bersaglio genetico** (cioè, nel caso sia “troppo piccolo in confronto ai genitori”), si parla di “bassa statura”.

In questi casi, il Pediatra curante procede ai primi accertamenti oppure invia il bambino all'Endocrinologo pediatrico per un parere specialistico.



*Il percentile indica il numero dei soggetti della stessa età, sesso ed etnia distribuita in percentuale di statura, peso, ecc. (ad esempio: il bambino si colloca al di sotto del 3° percentile quando tra 100 soggetti egli si trova tra i 3 più piccoli).

**Il target (o bersaglio) genetico risulta da una formula che tiene conto della statura dei genitori: media dell'altezza parentale +6,5 cm (se maschio) oppure -6,5 cm (se femmina).



Da cosa è influenzata la crescita?

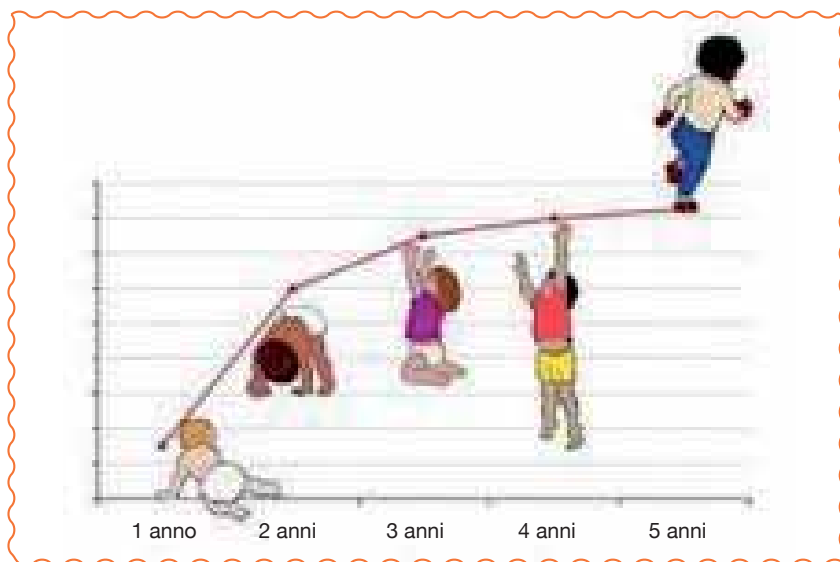
La crescita è il risultato dell'interazione di diversi fattori: genetici, nutrizionali, ormonali, ambientali che porteranno al completamento dello sviluppo staturò-ponderale. Basti pensare che sono ben 180 i geni che regolano la statura umana. Da qui la complessità del processo accrescitivo.

Il bambino cresce grazie al buon funzionamento del suo organismo e alla presenza di fattori favorenti. L'ormone della crescita (GH) ricopre un ruolo importante nel controllo dell'accrescimento in età evolutiva.

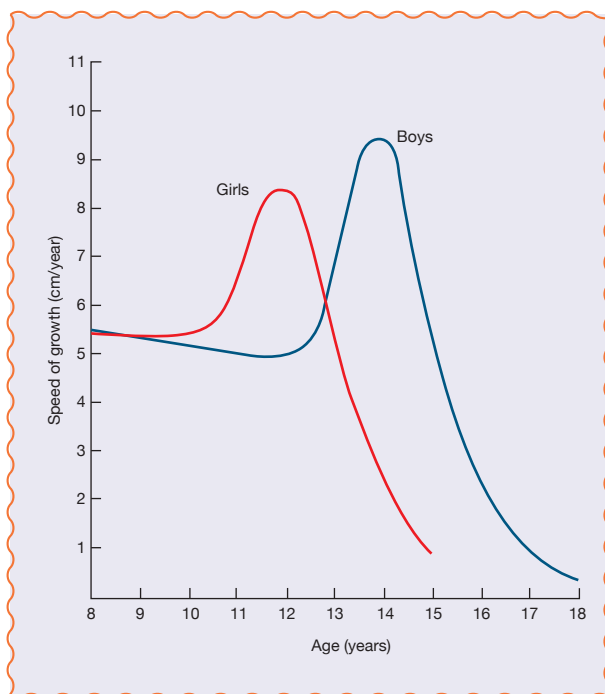
Esso è prodotto da una ghiandola (ipofisi) localizzata alla base degli emisferi cerebrali.

Una volta immesso nel torrente sanguigno, il GH, tra le altre azioni, promuove la crescita dell'osso, coadiuvato in ciò da numerose altre sostanze.

La crescita è più rapida nei primissimi anni di vita per mantenersi poi ad un ritmo costante intorno ai 4-6 cm per anno fino alla comparsa dei primi segni puberali allorché mostra un'impennata (spurt puberale).



Lo spurt puberale, che inizia prima nella femmina (verso gli 11-12 anni) rispetto al maschio (verso i 13-14 anni), consiste in un guadagno di 20-25 cm nel corso della pubertà. Successivamente, l'accrescimento avviene più lentamente fino ad esaurirsi con il raggiungimento della statura definitiva. Più precocemente inizia lo spurt, meno si prolunga il periodo puberale, con una conseguente riduzione del guadagno staturale finale.

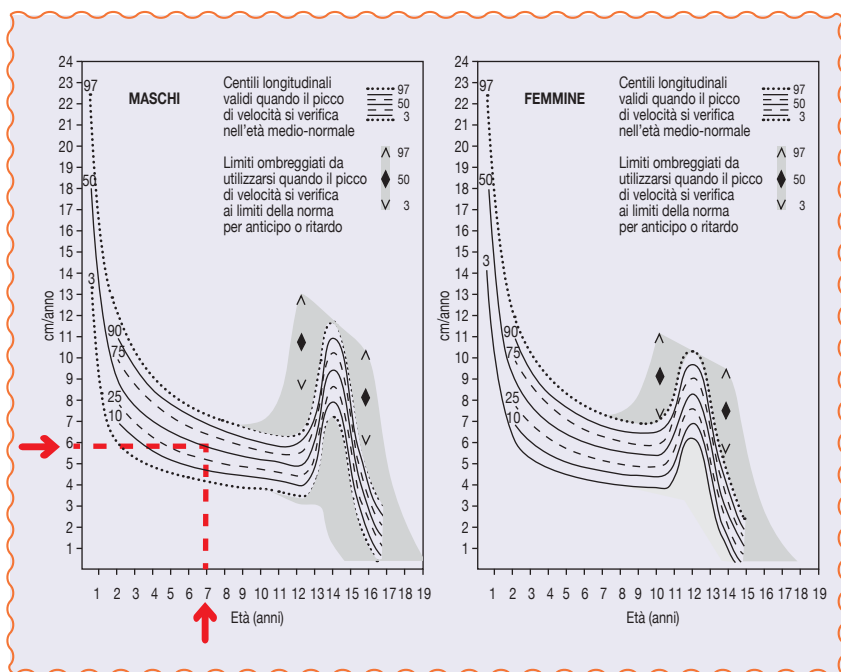


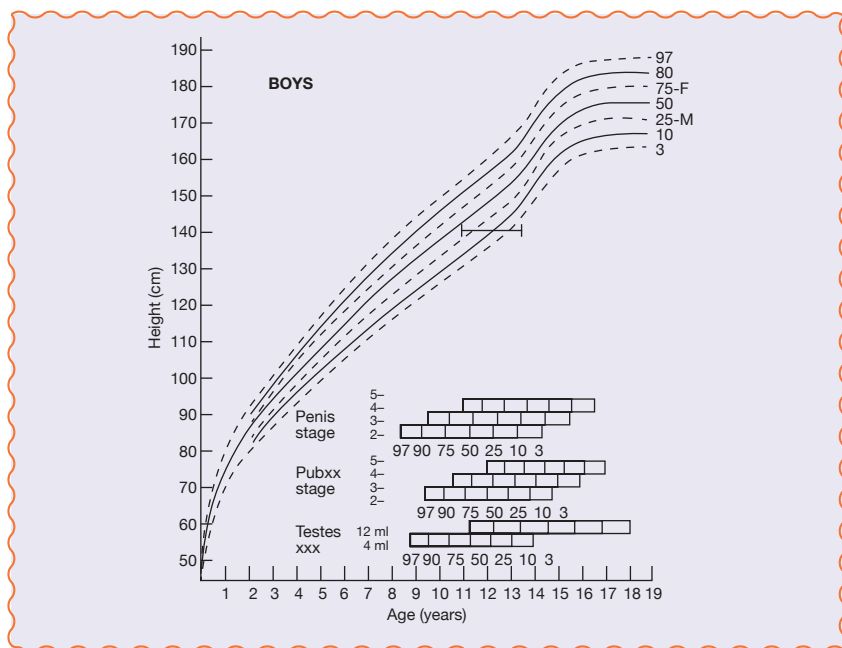
Come possiamo accorgerci che il bambino cresce poco?

Per capire se siamo di fronte ad un rallentamento dell'accrescimento bisogna stabilire la velocità di crescita, la quale viene calcolata in base alla differenza tra due misurazioni distanziate di almeno 6-12 mesi e valutata utilizzando apposite grafiche dei percentili.

Un bambino che presenta una progressiva flessione della velocità di crescita (allontanamento dal binario percentilico fino ad allora seguito) deve essere sottoposto a valutazione endocrino-metabolica, anche se la sua altezza non è ancora “troppo bassa”.

Infatti, in un bambino che mostra un rallentamento della velocità di crescita (cioè, quando la differenza con i coetanei aumenta progressivamente) bisogna intervenire subito per escludere inizialmente cause non endocrinologiche di bassa statura.





Quando iniziare gli accertamenti diagnostici?

Oltre che nel caso di un rallentamento del ritmo di crescita, si deve iniziare l'iter diagnostico in un bambino la cui statura è inferiore ai limiti di normalità per l'età ed il sesso oppure il cui percentile staturale è inferiore a quello corrispondente al target genetico.



Se un bambino presenta una statura ai limiti inferiori della norma ma cresce lungo lo stesso percentile, cioè mantiene la stessa velocità di crescita, non è necessario iniziare subito l'iter diagnostico, ma è sufficiente monitorare il suo ritmo di crescita con controlli auxologici semestrali.

Se invece è stato osservato un deficit staturale in rapporto al target genetico e/o una velocità di crescita ridotta, si deve verificare se sono già comparsi i primi segni puberali, cioè lo sviluppo



della ghiandola mammaria nella femmina (a 11-12 anni) o un aumento del volume dei testicoli nel maschio (a 13-14 anni). In questi casi, gli accertamenti devono essere eseguiti il prima possibile.

Nel caso di pubertà già avanzata essi possono risultare inutili, poiché l'accrescimento staturale potrebbe essere già terminato.

Quali sono le cause di bassa statura?



Le più frequenti cause di bassa statura sono: la bassa statura familiare (quando uno o entrambi i genitori sono piccoli), la pubertà ritardata (quando la comparsa dei primi segni puberali avviene in ritardo rispetto ai coetanei), il malassorbimento intestinale, la malattia celiaca (cioè l'intolleranza al glutine in soggetti geneticamente predisposti), le malattie d'organo (esempio, le cardiopatie), le condizioni di displasia ossea (cioè, un aspetto disarmonico simile ai clown del circo), le sindromi con o senza anomalie cromosomiche (esempio, il mongolismo, la sindrome alcolica fetale) ed il ritardo di crescita ad inizio intrauterino.

Alcune di queste condizioni possono essere immediatamente diagnosticate al momento della visita; altre richiedono l'ausilio di esami di laboratorio e/o di indagini radiologiche. A questo proposito, sarà l'endocrinologo pediatra a sottoporre il bambino ad accertamenti volti ad inquadrare la sua bassa statura.

Nel caso venga diagnosticata una ben definita condizione patologica, si inizierà, ove possibile, un trattamento specifico mirato, quale ad esempio la levotiroxina (ormone prodotto dalla tiroide) in caso di ipotiroidismo. Viceversa, nel caso vengano escluse le altre cause di bassa statura, si dovrà valutare la possibilità di un deficit di GH).

Si definisce deficit da GH la riduzione o la completa assenza di produzione di questo ormone da parte dell'ipofisi.

Si definisce deficit da GH la riduzione o la completa assenza di produzione di questo ormone da parte dell'ipofisi.



Quest'ultimo può essere dovuto a cause organiche, quali malformazioni congenite delle strutture encefaliche sia della ghiandola che secerne il GH (ipofisi) sia della regione che ne influenza la liberazione (ipotalamo). Tra le forme organiche di deficit di GH ci sono anche i tumori cerebrali e l'irradiazione cranica effettuata per il loro trattamento.

Nella maggioranza dei casi non si rileva alcuna causa, per cui si usa il termine di deficit idiopatico di GH.

In casi più rari, si possono evidenziare cause genetiche che possono determinare deficit ormonali associati, a carico di altre ghiandole endocrine (ad esempio tiroide, surrene, gonadi).

Qual è l'impatto emotivo dovuto alla bassa statura?

Il bambino di bassa statura può presentare un certo grado di isolamento da parte dei coetanei e maggior difficoltà a scuola sebbene non abbia deficit intellettivi.

L'immagine di sé stesso "basso" porta il soggetto ad una scarsa autostima.

Nella presa in carico di questi bambini può essere utile un supporto psicologico rivolto anche ai genitori.

A quali accertamenti dovrà essere sottoposto un bambino con bassa statura?

L'iter diagnostico comprende inizialmente la valutazione ematologica (emocromo, sideremia, ferritina), tiroidea (T4 libero e TSH), epatica (transaminasi) e renale (creatinina). Deve inoltre essere esclusa la malattia celiaca (transglutaminasi ed IgA seriche).

In caso di anomalie scheletriche vengono proposte le radiografie di alcuni segmenti scheletrici per escludere una displasia metafisaria (condizione di nanismo osseo); in caso di dismorfie (esempio, basso impianto dei capelli, palato ogivale) l'analisi dei cromosomi.



La radiografia della mano sinistra permette di valutare la maturazione scheletrica (età ossea) confrontandola con modelli rappresentati nell'Atlante di Greulich & Pyle. Un'età ossea ritardata rispetto alla cronologica indica un maggior potenziale di crescita, mentre una più avanzata suggerisce una statura definitiva più vicina, quindi minor crescita prevista.

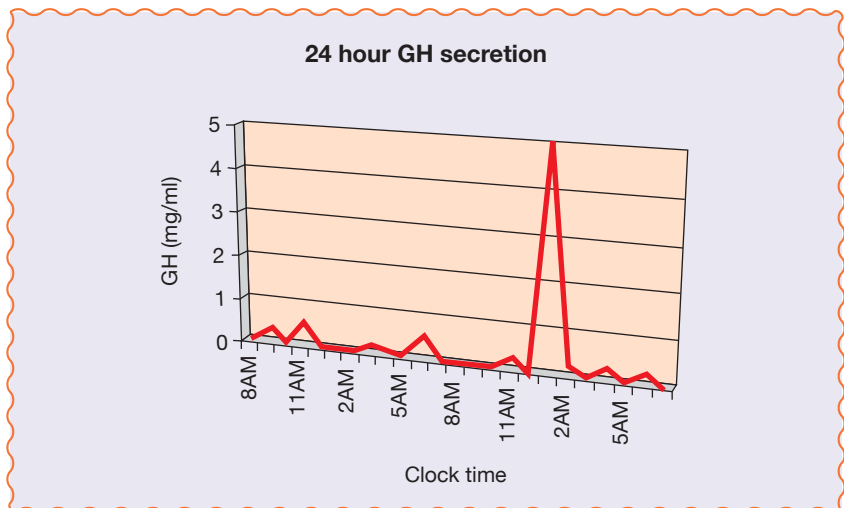
La risonanza magnetica dell'encefalo può evidenziare anomalie malformative del tratto ipotalamo-ipofisario, quali un ridotto volume ipofisario o la posizione in sede anomala della parte posteriore dell'ipofisi oppure patologie neoplastiche.

Una volta che sono state escluse le principali cause di bassa statura, si valuta la secrezione di ormone della crescita.

In cosa consiste la valutazione della secrezione del GH? Cosa è il deficit di GH?

I livelli dell'ormone della crescita fluttuano nel sangue durante la giornata, con "picchi" in relazione a vari stimoli, quali l'esercizio fisico, il pasto e lo stress. Durante la notte il GH è rilasciato nelle fasi del sonno profondo. Pertanto, è possibile porre una diagnosi di deficit di GH solo utilizzando test di stimolo.

Lo studio della secrezione del GH viene effettuato tramite test dinamici che richiedono un ricovero day hospital. Al bambino viene inserito un catetere venoso periferico, attraverso il quale viene



effettuato un prelievo basale e poi uno ogni 30 minuti dalla somministrazione di uno stimolo farmacologico (ad esempio: insulina, arginina, glucagone, ecc) per 2 o 3 ore.

I prelievi di sangue vengono inviati in laboratorio per il dosaggio dell'IGF-I (solo all'inizio del test), che è il mediatore periferico del GH, e del GH (a tutti i tempi).

La diagnosi può essere confermata dal riscontro di bassi livelli di IGF-I. Se al primo test di stimolo il picco di GH (cioè il valore più alto tra tutti quelli che si ottengono nel corso del test) è inferiore a 10 ng/ml, si effettua un altro test di stimolo; viceversa se superiore a 10 ng/ml non si procede oltre, in quanto si esclude un deficit di GH. Se entrambi i test risultano patologici (ovvero in entrambi il picco di GH è <10 ng/ml) significa che il bambino ha una ridotta secrezione del GH.

In altre parole è affetto da deficit di GH. A questo punto si valuta la tolleranza glucidica, tramite un test (OGTT), il quale consiste nell'assunzione per bocca di glucosio seguita da un prelievo dopo 2 ore per valutazione dei livelli di glicemia e insulina.

Se l'OGTT risulterà normale, si potrà iniziare subito la terapia sostitutiva con GH.



In cosa consiste la terapia sostitutiva? Quali sono gli obiettivi del trattamento?

La terapia con GH ha lo scopo di assicurare una normale statura definitiva e un regolare sviluppo muscolare ed osseo, di prevenire la mortalità per malattie cardiovascolari in età adulta e di evitare il disagio psico-sociale secondario alla bassa statura in pazienti con accertato deficit di GH.

L'ormone della crescita è ottenuto con la metodologia del DNA ricombinante ed è identico a quello umano, con livelli molto alti di sicurezza terapeutica.

Viene somministrato per via sottocutanea, tramite appositi dispensatori, alla sera per mimare la secrezione spontanea, poiché nel bambino normale essa è maggiore durante il sonno.

Il trattamento è effettuato una volta al giorno, per sei giorni alla

settimana. Il “riposo” di un giorno è gradito al bambino dal punto di vista psicologico.

La dose viene impostata sul peso corporeo e modulata anche sullo sviluppo puberale, poiché la secrezione fisiologica di GH aumenta in pubertà. L'ormone della crescita viene conservato in frigorifero lontano dal freezer e potrebbe essere danneggiato da temperature troppo alte o troppo basse riducendone la funzionalità.

Il trattamento deve essere monitorato con controlli semestrali nel corso dei quali vengono valutati l'emocromo (conteggio dei globuli rossi, emoglobina, ecc.), le emoglobine glicosilate (che rispecchiano i livelli di glicemia degli ultimi tre mesi), la funzionalità tiroidea e surrenalica, nell'eventualità di comparsa di deficit associati.

In questi ultimi casi, al trattamento con GH viene associata la terapia con l'ormone deficitario (ad esempio la levotiroxina nel deficit di ormone tireotropo, l'ormone antidiuretico in caso di deficit di ormone antidiuretico, ecc.).

La regolamentazione ministeriale (nota AIFA n. 39) stabilisce che, una volta ottemperati i requisiti stabiliti, il trattamento con GH è fornito gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale attraverso le ASL su prescrizione del Centro autorizzato, con trascrizione da parte del medico curante.

La terapia deve essere continuata in corso di malattia?

La terapia con GH dovrebbe essere continuata anche in corso di malattia. L'effetto dell'ormone sarà minore solo se la terapia viene interrotta per lunghi periodi. Se c'è un deficit multiplo degli ormoni ipofisari, il trattamento durante le malattie è più complesso e deve essere modulato dallo specialista per evitare complicanze, quali un'insufficienza surrenalica.



Come si valutano i benefici del trattamento con GH?

Nel bambino l'efficacia della terapia è valutata in base alla ripre-

sa della crescita. Essa è più evidente nei primi mesi (catch-up growth); successivamente vi è un mantenimento accrescitivo che si assesta lungo il percentile corrispondente del target genetico. Nel caso di insufficiente risposta necessario interrompere la terapia e rivalutare la stessa. Viceversa in caso di risposta superiore alle aspettative interrompere transitoriamente il trattamento per valutare la crescita spontanea e decidere così se continuare la cura (di nuovo).

La terapia con GH viene continuata fino alla crescita interrotta quando la velocità di crescita si riduce per un anno, cioè quando il trattamento perde la sua efficacia. Dopo uno-due mesi dalla sospensione della terapia, viene rivalutata la risposta del GH ad uno stimolo farmacologico (retesting) che dimostrerà la normalizzazione oppure la permanenza del deficit di GH. In quest'ultimo caso, nel paziente verrà valutata l'eventuale prosecuzione della terapia ormonale in età adulta sia pure con dosaggio e ritmo di somministrazione differenti.



Quali sono i rischi della terapia?

Tra gli effetti secondari della terapia con GH si può osservare un aumento dell'emoglobina glicosilata oppure una transitoria ritenzione di sodio con edema, un aumento della pressione intracranica e conseguente cefalea (regressione con sospensione della terapia).



Alcuni pazienti riferiscono una perdita parziale del sottocute, localizzata al punto dell'iniezione, quando il GH è somministrato nella stessa sede (lipodistrofia). Questo può usualmente essere evitato variando i punti di inoculazione per evitare riduzione del sottocutaneo variando il sito di iniezione.

Molto più rara è l'epifisiolisi femorale (distacco della cartilagine di coniugazione dall'osso). Non è stato dimostrato un maggior rischio di sviluppare neoplasie né di un' aumentata incidenza di leucemia nei pazienti trattati con GH.

“Casi rari”

Una rara e particolare condizione caratterizzata dalla presenza degli stessi parametri auxologici del deficit di GH (bassa statura, rallentamento della velocità di crescita, ritardo della maturazione scheletrica) in presenza però di una normale secrezione di GH, è

la ridotta **attività biologica dell'ormone**. Questa viene diagnosticata in base al riscontro di bassi livelli circolanti di IGF-I (in contrasto con una normale secrezione di GH) che aumentano significativamente dopo la somministrazione di GH biosintetico nel corso del “test di generazione”. Ciò suggerisce che il GH endogeno secreto dal paziente è poco attivo e non è in grado di mantenere normali livelli circolanti di IGF-I. Questi pazienti devono essere trattati con le stesse dosi di GH dei



soggetti con deficit quantitativo classico e rispondono in ugual misura al trattamento.

Infine, altre condizioni di bassa statura per le quali è ammesso il trattamento con GH (vedi allegato)

sono:

- nato piccolo per età gestazionale
- sindrome di Turner
- insufficienza renale cronica
- sindrome Prader Willi in età pre-pubere.



Considerazioni pratiche conclusive

Di fronte ad un bambino con bassa statura è necessario (vedi schema riassuntivo):

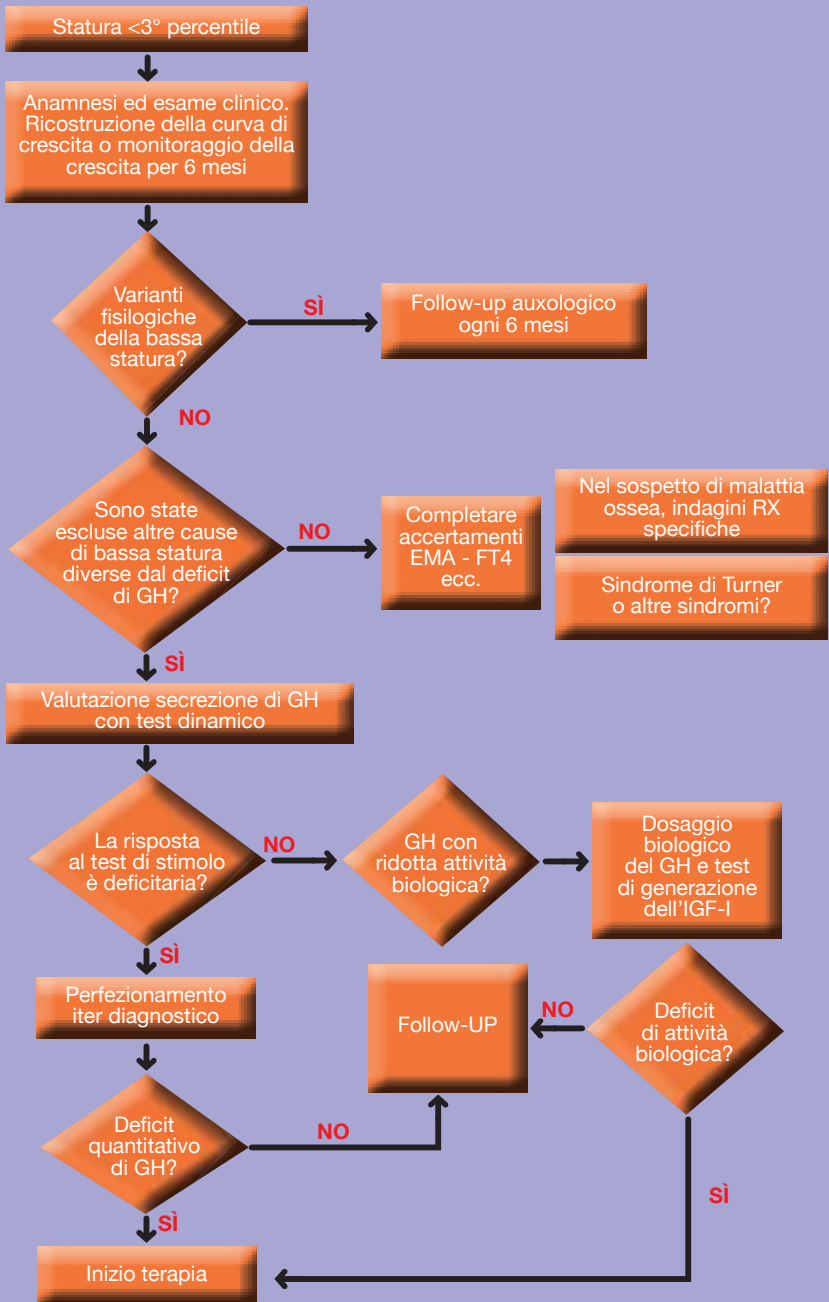
- 1) rilevare accuratamente la statura ed individuare il percentile sulle curve di crescita, rapportandolo al target genetico;
- 2) correlare la comparsa della pubertà con quella dei genitori (pubertà ritardata?);
- 3) calcolare la velocità di crescita in base a precedenti misurazioni oppure tramite una nuova misurazione a distanza di almeno sei

- mesi. Una velocità di crescita normale escluderà una condizione patologica e non richiederà ulteriori accertamenti endocrinologici;
- 4) in caso di una statura patologica, specie in un bambino con pubertà già iniziata, oppure di un rallentamento della velocità di crescita, richiedere esami di screening nel sospetto di ridotta funzionalità tiroidea, di malassorbimento, di celiachia, o di malattia d'organo;
 - 5) escludere anomalie cromosomiche (ad esempio, una sindrome di Turner) e condizioni sindromiche (ad esempio, sindrome alcolica fetale);
 - 6) escludere un'a displasia ossea (nanismo osseo);
 - 7) una volta escluse le principali cause organiche di bassa statura, valutare la secrezione di GH in risposta ad un primo stimolo farmacologico a cui seguirà un secondo test in caso di picco <10 ng/ml. I bambini con entrambi i picchi di GH <10 ng/ml saranno sottoposti a valutazione dell'assetto glico-metabolico (tramite carico orale di glucosio, per evidenziare soggetti con ridotta tolleranza glucidica) e a risonanza magnetica nucleare dell'encefalo (alla ricerca di neoplasie oppure anomalie morfologiche dell'asse ipotalamo-ipofisi). In caso di deficit totale (picchi di GH <5 ng/ml) si dovranno ricercare deficit di altri ormoni.

Se il picco di GH al primo test fosse, viceversa, superiore ai 10 ng/ml, si dovrà seguire l'accrescimento con controlli clinici ogni 6-12 mesi. In presenza di bassi livelli di IGF-I in condizioni basali, si potrà eseguire un "*test di generazione*" nell'ipotesi di una ridotta attività biologica del GH.

In caso di trattamento con GH, un'attenta valutazione della velocità di crescita dopo 3 mesi potrà già predire l'efficacia a breve termine della terapia. Tuttavia, solamente il riscontro di una costante risposta accrescitiva nel corso degli anni sarà prognostico di un reale miglioramento staturale. In caso contrario, sarà necessario sospendere il trattamento e riconsiderare la diagnosi con più approfonditi accertamenti. Per tutto il periodo del trattamento, il bambino deve rispettare una dieta equilibrata povera di zuccheri liberi per evitare innalzamenti eccessivi della glicemia e, specie se in epoca puberale, deve praticare uno sport "di allungamento". Il follow-up consiste in controlli clinici e di laboratorio semestrali per monitorare la funzione tiroidea e surrenalica, oltre all'assetto glico-metabolico.

Iter diagnostico della bassa statura



ALLEGATO

NOTA AIFA n. 39

Ormone della crescita (somatotropina)

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

Età neonatale

In individui con evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo ipofisarie e segni clinico-laboratoristici compatibili con la diagnosi di panipopituitarismo congenito. Tale trattamento dovrebbe essere proseguito ininterrottamente almeno per i primi due anni di vita. Successivamente, previa interruzione della terapia con GH di durata non superiore a tre mesi, dovrebbe essere eseguita una rivalutazione del profilo auxologico, ormonale e laboratoristico finalizzata a determinare l'opportunità e la modalità della prosecuzione del trattamento GH.

Età evolutiva

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

I: Parametri clinico-auxologici:

statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;

oppure

velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

oppure

malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b);

e

II: Parametri di laboratorio:

risposta di GH <10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico >10 µg/L esclude la diagnosi di deficit GH);

oppure

risposta di GH <20 µg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina;

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

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

Per potere accedere con trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri: peso alla nascita dei nati singoli uguale o inferiore a - 2 DS (inferiore a 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi; età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni; statura inferiore a - 2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

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

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

Età di transizione

Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:

- sindrome di Turner
- insufficienza renale cronica
- sindrome di Prader Willi
- soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)

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

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata

- panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- risposta di GH $<6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT)

oppure

- risposta di GH $<19 \mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + arginina

Età adulta

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

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

Altre condizioni di bassa statura per le quali è ammesso il trattamento con GH sebbene non secondarie ad un'insufficiente secrezione dell'ormone:

- piccolo per l'età gestazionale (SGA).
- sindrome di Turner.
- insufficienza renale cronica.
- sindrome di Prader-Willi in età prepuberale.

Piccolo per l'età gestazionale (SGA).

Sono soggetti nati a termine o pretermine con una statura e/o un peso inferiore al 10° percentile oppure alle -2 DS. Di questi il 15% non recupera entro i due anni di vita (cioè non recupera il percentile del target genetico). Le ecografie eseguite nel corso della gravidanza indicano la possibilità di un ritardo dello sviluppo fetale, cioè di una restrizione dell'accrescimento intrauterino (IUGR). Quindi uno SGA può avere un IUGR oppure può aver avuto un regolare seppur scarso accrescimento fetale. Le cause che determinano un rallentamento di crescita in utero possono essere secondarie a fattori materni (esempio fumo in gravidanza) oppure placentari (esempio distacco o infarto della placenta) oppure fetale (esempio infezioni o anomalie cromosomiche fetali). I bambini SGA sono maggiormente a rischio di sviluppare una pubertà precoce e difficoltà di apprendimento specie in matematica e/o difficoltà di concentrazione con mediocri risultati scolastici. In età adulta, gli SGA rischiano di più rispetto ai nati di peso/lunghezza normale l'insorgenza di sindrome metabolica (cioè, diabete di tipo due, ipertensione ed obesità), accidenti cerebro-cardio-vascolari, osteoporosi, iperlipidemia, bassa statura. Nella maggioranza dei casi non è stato riscontrato un deficit di GH agli stimoli farmacologici, ma a volte un'anomala pulsatilità spontanea del GH che ha potuto giustificare un trattamento con GH degli SGA. Attualmente è possibile prescrivere la terapia con GH nei bambini nati SGA dai 4 agli 8 anni per almeno due anni, rinnovabili in caso di dimostrata efficacia, dopo autorizzazione da parte delle Commissioni regionali. In alcuni soggetti si può riscontrare un innalzamento dei livelli di glicemia ed insulina che si normalizzano dopo sospensione del trattamento con GH.

IL BAMBINO ED IL SUO PEDIATRA ONLUS

Sede Legale: 28066 Galliate (NO)

Via XX Settembre, 28

Codice Fiscale: 96058290188

Tel. 0321-866721 - Fax 0321-807296

Iscritta all'anagrafe delle Onlus istituita presso l'Agenzia delle Entrate
Direzionale Regionale del Piemonte - con effetto dal 10 Dicembre 2009

Dati dell'Iscrizione: Protocollo 2009/70017