

DISORDINI IPOTALAMO-IPOFISARI E ALTERAZIONI DELLA CRESCITA IN PAZIENTI GUARITI DA UN TUMORE PEDIATRICO: LINEA GUIDA *ENDOCRINE SOCIETY*

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le complicanze tardive delle terapie oncologiche sono un insieme di condizioni cliniche diverse, di varia gravità, che possono interessare qualsiasi organo o apparato e condizionare non solo la morbilità, ma anche la mortalità tardiva dei pazienti guariti da un tumore. Si tratta di un problema clinico emergente, del quale, per quanto il tema sia ora molto sentito anche dagli oncologi e dagli onco-ematologi dell'adulto, i primi a occuparsi sono stati certamente gli oncologi pediatri, perché i bambini e gli adolescenti che si ammalano di tumore hanno generalmente buone probabilità di guarire. Attualmente le percentuali di guarigione (intesa come *disease free survival* a 5 anni) dei pazienti affetti da tumore pediatrico si attestano infatti - globalmente - intorno all'80%, e sono ancora più elevate per le leucemie linfoblastiche acute, che rappresentano circa un terzo di tutti i tumori del bambino. Ne consegue che la **prevalenza** nella popolazione generale dei pazienti guariti da un tumore pediatrico (*childhood cancer survivors*, CCS) è in costante aumento: si stima che attualmente, **in Italia, nella fascia di età compresa fra 20 e 39 anni, un adulto ogni 500 sia stato curato per un tumore dell'età evolutiva.**

Anche se le complicanze tardive con maggior impatto sulla sopravvivenza dei CCS sono i secondi tumori maligni e le cardiopatie, **le endocrinopatie** sono senza dubbio le più frequenti: **possono arrivare a interessare oltre la metà dei CCS.** Poiché possono manifestarsi anche a distanza di molti anni dal completamento delle terapie anti-tumorali, è importante **proseguire indefinitamente il monitoraggio clinico** dei soggetti guariti da un tumore pediatrico.

Nei CCS, le alterazioni della funzione ipofisaria possono essere conseguenza dell'intervento neurochirurgico, e in tal caso si manifestano acutamente. Tuttavia, in questi soggetti la **causa** di gran lunga **più frequente** di disfunzione ipofisaria è rappresentata dalla **radioterapia** (RT). Il danno ipofisario da radiazioni ionizzanti interessa esclusivamente l'ipofisi anteriore, può comparire molti anni dopo il trattamento e si manifesta con uno spettro di gravità variabile, in funzione della dose erogata all'ipofisi e del tempo trascorso dopo l'irradiazione. Il disturbo più frequente è il **deficit** isolato di GH, che si osserva per dosi ≥ 18 Gy; oltre i 30 Gy possono comparire **deficit** di secrezione delle altre tropine ipofisarie, fino al panipopituitarismo.

L'*Endocrine Society* ha pubblicato recentemente le linee guida (LG) per la diagnosi e terapia dei disordini ipotalamo-ipofisari e delle alterazioni dell'accrescimento di più frequente riscontro nei CCS. Le LG sono state condivise con la *European Society of Endocrinology* e con la *Pediatric Endocrine Society*. Per la stesura delle LG sono state utilizzate le migliori evidenze disponibili in letteratura. La forza delle raccomandazioni (R) è stata definita utilizzando il sistema GRADE (1, raccomandazione forte = raccomanda; 2, raccomandazione debole = suggerisce); la qualità dell'evidenza è stata invece stratificata in 4 gradi (da 1 = molto bassa a 4 = molto alta).

Bassa statura/deficit di crescita lineare (R 1.1-1.4)

Vengono raccomandati:

- **monitoraggio** nel tempo **della crescita lineare** dei bambini sottoposti a RT encefalica o cranio-spinale, di quelli sottoposti a irradiazione corporea totale e di quelli con anamnesi personale di ridotta crescita ponderale o necessità di terapia steroidea prolungata;
- misurazione dell'altezza da seduto e in piedi nei bambini che hanno ricevuto RT che abbia coinvolto la colonna vertebrale in *toto* o alcuni suoi segmenti.

Viene sconsigliato l'uso di GH nei bambini:

- che presentano ridotta crescita/bassa statura dopo RT spinale, ma abbiano una normale secrezione di GH;
- con ridotta crescita/bassa statura in corso di trattamento con inibitori delle tirosin-kinasi.

Deficit di GH (R 2.1-2.7) e terapia con GH (R 2.8-2.11)

Nei trattati per neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria o sottoposti a RT a dosi ≥ 18 Gy su tale sede, viene raccomandato il **monitoraggio clinico per tutta la vita** - a cadenza semestrale/annuale in età pediatrica - rispetto al rischio di deficit di GH (GHD).



Come metodica diagnostica del GHD non è raccomandata la sola misurazione dei livelli di IGF-1, ma il GHD deve essere accertato mediante gli stessi test dinamici impiegati nei pazienti senza storia oncologica. Tuttavia, nei soggetti sottoposti a RT in regione ipotalamo-ipofisaria, è espressa una raccomandazione contro l'uso del test con GHRH, da solo o combinato con arginina. È inoltre sconsigliata, come metodica diagnostica, la valutazione della secrezione spontanea di GH (es. notturna). Ne consegue che **i test dinamici più appropriati per diagnosticare il GHD nei CCS sono il test di stimolo con glucagone e l'ipoglicemia insulinica.**

Nei CCS che presentino deficit di altri 3 assi ipofisari, si raccomanda di non eseguire ulteriori test per conferma del GHD. È invece raccomandato il *retesting* dei CCS adulti sottoposti a RT della regione ipotalamo-ipofisaria e con diagnosi di GHD isolato effettuata in età pediatrica.

Sulla base dei dati di sicurezza disponibili, viene raccomandato di offrire la **terapia con GH** ai CCS con GHD; prima di avviare la terapia, si consiglia di **attendere che sia trascorso almeno 1 anno dalla fine del trattamento oncologico, senza evidenza di recidiva** della malattia. Per i CCS che presentano residui di malattia stabili nel tempo (es. tumori delle vie ottiche), la decisione se e quando trattare con GH deve essere discussa con l'oncologo che ha in cura il paziente.

La terapia con GH deve essere effettuata con le stesse dosi e modalità utilizzate nella popolazione non oncologica.

Pubertà precoce centrale: diagnosi (R 3.1-3.3) e trattamento (R 3.4)

Viene raccomandata la **valutazione periodica** rispetto all'insorgenza di pubertà precoce nei CCS con storia di idrocefalo, neoplasie in regione ipotalamica o in regioni contigue e/o sottoposti a RT in regione ipotalamo-ipofisaria. Si raccomanda inoltre di **non utilizzare il volume testicolare come unico indicatore** dello sviluppo sessuale nei maschi sottoposti a trattamenti gonado-tossici (RT testicolare e/o chemioterapia con alchilanti). In questi pazienti, a completamento della valutazione clinica, viene raccomandato di misurare i livelli di testosterone (preferibilmente con cromatografia liquida-spettrometria di massa) e di LH entro le ore 10 del mattino. Gli autori sottolineano come i livelli di LH vadano interpretati alla luce della storia clinica e dell'esame obiettivo: infatti, in questi pazienti, elevati livelli di LH possono indicare un danno gonadico primitivo piuttosto che l'insorgenza di una pubertà precoce centrale.

La terapia della pubertà precoce deve essere attuata in modo analogo a quanto raccomandato per la popolazione non oncologica.

Ipogonadismo ipogonadotropo: diagnosi (R 4.1-4.2) e terapia (R 4.3)

Si raccomanda lo *screening* per il deficit di FSH/LH nei CCS sottoposti a RT che abbia coinvolto la regione ipotalamo-ipofisaria a dosi ≥ 30 Gy, e in quelli con storia di tumori e/o pregressi interventi chirurgici in tale sede.

Le procedure diagnostiche e le eventuali terapie sostitutive sono le stesse raccomandate nella popolazione non oncologica.

Ipotiroidismo centrale: diagnosi (R 5.1-5.4) e terapia (R 5.5)

Si raccomanda lo *screening* per il deficit di TSH, **a cadenza annuale per tutta la vita**, nei CCS sottoposti a RT che abbia coinvolto la regione ipotalamo-ipofisaria a dosi ≥ 30 Gy e in quelli con storia di tumori in tale sede. La diagnosi deve essere posta analogamente a quanto raccomandato per la popolazione non oncologica (valutazione di TSH e FT4).

La terapia sostitutiva, in caso di deficit di TSH, è analoga a quella raccomandata nella popolazione non oncologica.

Iposurrenalismo centrale: diagnosi (R 6.1-6.3) e terapia (R 6.4-6.5)

Si raccomanda lo *screening* per il deficit di ACTH, da effettuare **a cadenza annuale** e da protrarsi **per tutta la vita**, nei CCS sottoposti a RT che abbia coinvolto la regione ipotalamo-ipofisaria a dosi > 30 Gy e in quelli con storia di tumori in tale sede. Si consiglia, inoltre, di sottoporre a *screening* i pazienti sottoposti a RT che abbia coinvolto la regione ipotalamo-ipofisaria a dosi comprese fra 24 e 30 Gy, dopo 10 anni dalla RT e in caso di sintomi suggestivi di iposurrenalismo. La diagnosi di iposurrenalismo centrale deve essere posta utilizzando le stesse metodiche raccomandate per la popolazione non oncologica; si raccomanda di considerare il possibile

incremento dei livelli di cortisolo secondario alla terapia con estrogeni orali (responsabili di un aumento della *cortisol binding globulin*).

In caso di *deficit* di ACTH, la terapia sostitutiva è analoga a quella raccomandata nella popolazione non oncologica; in particolare, si raccomanda di istruire adeguatamente i pazienti circa le variazioni terapeutiche in caso di *stress* e sulle procedure da attuare in situazioni di urgenza.

Commento

Queste LG forniscono utili indicazioni per il *follow-up* a lungo termine dei CCS, relativamente ai disturbi della crescita e alle disfunzioni ipotalamo-ipofisarie.

Tuttavia, in alcune parti, il documento non tiene conto dell'**età del paziente** (cioè, se si tratta di CCS adulti o ancora in età evolutiva) e delle differenze che questo comporta in termini di gestione clinica. Questo aspetto è particolarmente **importante rispetto al GHD**. Infatti, se i benefici della terapia con GH nel bambino in fase di accrescimento staturale sono indiscutibili (e non vi sono evidenze contrarie alla sicurezza di tale terapia), nell'adulto gli effetti del trattamento sono molto più sfumati. Ne consegue che, dopo il raggiungimento della statura definitiva, nei CCS la terapia con GH dovrebbe essere prescritta in casi selezionati, di comune accordo con il paziente e dopo attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

Bibliografia

1. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 2761-84](#).
2. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3888-921](#).
3. Felicetti F, Fortunati N, Arvat E, Brignardello E. GH deficiency in adult survivors of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2016, 30: 795-804](#).