

BASSA STATURA IDIOPATICA: DIAGNOSI E TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Di recente è stata pubblicata su JAMA (1) una revisione sulla bassa statura idiopatica (*idiopathic short stature, ISS*). Partendo dalla descrizione del caso clinico di una bambina di 9 anni con bassa statura (BS), l'articolo fornisce utili indicazioni per la diagnosi e il trattamento dei soggetti con ISS, basandosi su una ricerca sistematica della letteratura da *PubMed, Embase* e dal *database della Cochrane Library*.

Introduzione all'auxologia: definizioni

La valutazione di un bambino che giunge all'osservazione per BS parte dalla verifica che il soggetto in esame sia davvero di BS, **definita** come statura di più di 2 deviazioni *standard* (DS) sotto la media della popolazione per sesso ed età.

L'altezza (H) del bambino deve inoltre essere considerata in relazione al **target familiare**, poiché nella maggior parte dei casi verrà raggiunta una statura finale compresa tra ± 10 cm dalla media familiare (tabella 1). Se la statura del bambino, pur non essendo $< - 2$ DS, si discosta da questo *range* è comunque meritevole di essere indagata.

Tabella 1 Calcolo della statura prevista in relazione al target familiare (tutte le misure sono in cm)	
Femmine	$(\text{altezza paterna} + \text{altezza materna} - 13)/2$
Maschi	$(\text{altezza paterna} + \text{altezza materna} + 13)/2$

Un altro parametro da valutare nell'inquadramento di un bambino di BS è la sua **velocità di crescita** (HV), il cui rallentamento è spesso espressione di un problema organico.

Al di là della posizione assoluta della statura sulle carte di crescita, spesso i bambini differiscono tra loro anche per il **modello di crescita**: i bambini possono giungere alla stessa statura finale attraverso diversi modelli, a seconda che maturino normalmente o precocemente o tardivamente, come avviene ad esempio nel ritardo costituzionale di crescita (e pubertà) (CDGP), variante della norma spesso "ereditata" da uno o entrambi i genitori. Per questo è molto importante anche un'attenta **analisi della storia familiare**.

Nei primi tre anni di vita la lunghezza o l'altezza possono passare da un centile di crescita a un altro, influenzate dal passaggio dalla vita intra-uterina all'ambiente esterno, dalla qualità dell'alimentazione dei primi mesi e dal potenziale genetico. **La crescita, infatti, può essere influenzata** da fattori nutrizionali, endocrini (es. deficit di GH, ipotiroidismo, ecc), dalla presenza di malattie croniche, di sindromi o di alterazioni cromosomiche. La BS inoltre può essere la conseguenza di un ritardo di crescita intra-uterino o essere presente in un bambino nato piccolo per età gestazionale. **Solo dopo avere escluso tali condizioni, si può parlare di ISS.**

Valutazione della BS

Per il corretto inquadramento di una BS, è fondamentale un'attenta **anamnesi**, con particolare attenzione a storia familiare, età gestazionale, peso e lunghezza alla nascita, eventuali periodi di rallentamento o arresto della crescita e presenza di patologie croniche. Notizie sulle abitudini alimentari sono importanti per conoscere la qualità dell'apporto nutrizionale. Anche diversi farmaci possono influenzare la crescita, come taluni anti-epilettici o anti-depressivi.

L'**esame obiettivo** consiste nella rilevazione precisa dei parametri auxologici, segnalando i rapporti tra i segmenti corporei e misurando correttamente gli stadi puberali. Vanno inoltre ricercati segni di malattia sistemica o di endocrinopatia ed eventuali dismorfismi.



Fabio Buzi¹ (fabio.buzi@aopoma.it), Antonina Tirendi¹, Chiara Donati²,
Francesca Scavuzzo²

¹SC, Pediatria, AO "C. Poma", Mantova

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia

A cura di:
Renato Cozzi

La valutazione dell'**età ossea** (EO), mediante radiografia del polso e della mano sinistra (anche se mancini), fornisce utili informazioni sulla maturazione biologica del bambino. L'EO è solitamente ritardata (1.5-2 anni) nelle endocrinopatie, nei deficit nutrizionali, nelle malattie croniche e nel CDGP.

Gli **esami di laboratorio** da richiedere dipendono anche dal tipo di crescita: in un deficit staturale che si accompagna a deficit ponderale, sarà utile valutare la presenza di possibili malattie croniche (funzione renale, epatica e tiroidea, *screening* per celiachia), anche se nei bambini > 3 anni le malattie croniche sono cause rare di BS, mentre è più importante escludere deficit di GH (GHD), s. di Turner (TS) e s. di Noonan.

Nelle bambine con BS, la cui causa non sia nota, può essere indicata l'esecuzione del **cariotipo** per identificare una TS, poiché in alcuni casi la BS può essere l'unico segno di tale sindrome. Nella TS la causa della BS è attribuita ad aplo-insufficienza del gene *SHOX*, ma mutazioni e delezioni a carico di quest'ultimo gene sono state identificate anche nell'1-5% dei bambini con ISS. L'analisi di tale gene andrebbe comunque riservata solo ai bambini che presentano determinate caratteristiche fisiche: riduzione del rapporto apertura delle braccia/H, aumento del rapporto H da seduto/H in posizione eretta, BMI superiore alla media, anomalia del polso, cubito valgo, dislocazione dell'ulna a livello del gomito e ipertrofia muscolare.

Il bambino con GHD presenta un **fenotipo** tipico, con aumento del grasso al tronco, faccia "immatura", neurocranio accentuato, ponte nasale non sviluppato e dentizione ritardata. C'è correlazione positiva tra rallentamento della HV e gravità del GHD, per cui non è semplice distinguere un GHD di lieve entità da una BS idiopatica.

La secrezione di GH è pulsatile, per cui una misurazione singola dei suoi livelli non è affidabile. Un primo *screening* per un sospetto GHD può essere effettuato dosando l'IGF-I, il principale peptide GH-dipendente. I livelli di **IGF-I** variano in base al sesso e all'etnia e possono essere influenzati da malnutrizione, ipotiroidismo, patologie epatiche, diabete mellito e ritardo puberale.

Il **GH** viene misurato mediante test da stimolo con farmaci che ne provocano la secrezione (tabella 2) e con prelievi seriati.

Tabella 2			
Principali test di stimolo farmacologico per la diagnosi di deficit di GH			
Stimolo	Dosaggio	Tempi (min)	Effetti collaterali
Insulina (ITT)	0.1 U/kg ev in bolo 0.05 U/kg se sospetto di insufficienza ipofisaria (es. deficit di ACTH)	0, 30, 60, 90, 120 (contemporaneo dosaggio di glicemia e cortisolo)	Ipoglicemia e relativi sintomi (15-30' dopo infusione di insulina): <ul style="list-style-type: none"> • se lieve: tenere il paziente sveglio; zucchero per os; • se grave: trattamento farmacologico dell'ipoglicemia (glucosata, idrocortisone, glucagone, ecc.) In entrambi i casi continuare prelievi per GH come da protocollo
Arginina	0.5 mg/kg ev in 30' (max 30 g)	-30 (prima di iniziare l'infusione), 0 (fine infusione), 30, 60, 90, 120	Nausea transitoria durante l'infusione; irritazione in sede di infusione
Clonidina	0.15 mg/m ² sc per os	0, 30, 60, 90, 120, 150	Sonnolenza, ipotensione (solitamente lieve nei bambini); stanchezza: tenere il paziente in osservazione fino a scomparsa dei sintomi
Glucagone	0.01-0.03 mg/kg im (max 1 mg)	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	Possibile ipoglicemia tardiva da "effetto rebound": tenere in osservazione il paziente oltre il termine del test e intervenire come per ITT
GHRH	1 µg/kg ev (bolo lento)	0, 15, 30, 60, 90, 120	Arrossamento facciale durante infusione

Le attuali linee guida considerano valori di GH < 10 ng/mL in almeno 2 **test di stimolo** consecutivi come *cut-off* per la diagnosi di GHD. Recenti studi hanno mostrato un'**ampia variabilità** dei risultati, dovuta all'eterogeneità dei dosaggi disponibili per il GH e alla possibile interferenza di alcuni fattori, come la *GH-binding protein* (per queste ragioni **in Italia il cut-off è stato recentemente abbassato a 8 ng/mL**). Bisogna ricordare che è scarsa l'affidabilità del picco del GH, utilizzando stimoli diversi o lo stesso stimolo; inoltre, il picco di GH dopo stimolo è inferiore nei soggetti obesi o negli adolescenti prepuberi con CDGP.

La valutazione della **secrezione spontanea di GH** può essere effettuata mediante misurazione notturna dei livelli dell'ormone: questa tecnica richiede però tempo (almeno 12 ore, con necessità di ricovero), è invasiva e costosa e non c'è accordo unanime sulla sua utilità clinica.

ISS e trattamento con GH

Nel 2003 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato negli USA il trattamento con GH per i bambini con ISS e altezza < - 2.25 DS per sesso ed età, senza evidenza di concomitanti patologie o di GHD. In Italia le singole commissioni Regionali possono decidere i criteri in deroga alla [nota 39](#). Questa decisione si è basata su studi controllati che hanno mostrato un guadagno medio statistico di circa 0.5 DS (circa 3 cm) nei soggetti trattati rispetto ai non trattati.

L'articolo (1), che prende in considerazione gli studi controllati in atto sul trattamento dei bambini con ISS, osserva che:

- non tutti gli studi trovano significativo vantaggio dal trattamento;
- i risultati sono altamente variabili;
- anche se in alcuni soggetti si osserva una statura finale migliore, resta comunque in tutti un deficit staturale;
- i risultati discordanti e la variabilità degli stessi sono dovuti principalmente a dosi e regimi terapeutici differenti nei diversi studi.

Un *Consensus Statement* congiunto tra la *GH Research Society* e le Società di Endocrinologia Pediatrica Statunitense ed Europea (PES ed ESPE) ha concluso che tanto più basso è il soggetto, tanto più può essere preso in considerazione il trattamento, anche se quest'ultimo è raccomandato solo in quei casi in cui il paziente e il suo ambiente familiare siano realmente preoccupati per la statura (4).

Uno dei maggiori problemi nel decidere se trattare con GH un paziente con ISS, è la difficoltà di **prevedere** con precisione quale sarà l'**altezza finale** del soggetto in esame. Esistono diversi algoritmi a questo scopo: uno dei più utilizzati prende in considerazione EO, sesso ed età cronologica del bambino. La statura finale può essere sovra-stimata nei bambini con CDGP e sotto-stimata nei soggetti con ISS, più frequentemente nei maschi.

Per **decidere se trattare un bambino con ISS**, va considerato l'impatto che questa ha sulla vita del paziente. La BS non è una malattia ma può diventare un problema se è percepita dal soggetto come disabilità. A parte una BS grave, che può comportare disabilità fisica, non vi sono evidenze che vi sia un reale svantaggio fisico a essere lievemente o moderatamente bassi. Per quanto riguarda l'impatto psicologico della BS, i bambini con ISS che arrivano a valutazione medica hanno più problematiche psico-sociali rispetto ai loro coetanei di normale statura o con ISS che non giungono a valutazione medica, anche se nella popolazione generale vi sono solo svantaggi lievi nei ragazzi di BS.

Dopo un breve accenno ai costi elevati della terapia, l'articolo analizza i **possibili effetti indesiderati** della stessa. A breve termine, il trattamento con GH causa insulino-resistenza (con aumentata incidenza di diabete mellito di tipo 2 in bambini che presentano anche altri fattori di rischio), *pseudo-tumor cerebri* e scivolamento della testa femorale. Comunque, i dati dei due studi effettuati per ottenere l'approvazione dalla FDA mostrano un tasso di eventi avversi sovrapponibile se non inferiore a quello del trattamento del GHD. Il *National Cooperative Growth Study* (7) ha arruolato più di 8000 bambini con ISS e non ha trovato nessun aumento significativo di eventi avversi o di tasso di mortalità, con dose ≤ 0.37 mg/kg/settimana rispetto al trattamento con GH del GHD.

Le complicanze a lungo termine sono invece meno chiare. Il recente studio francese SAGhE (8) ha segnalato una maggiore mortalità per tumori ossei (ma non per mortalità globale per cancro) ed eventi cardiovascolari in adulti precedentemente trattati con GH per diverse condizioni; dati provenienti dallo stesso studio SAGhE in Belgio, Scandinavia e Olanda non hanno invece confermato questa correlazione.

Possibili trattamenti alternativi della BS

Il trattamento con **basse dosi di androgeni** (es. 50 mg/mese di esteri di testosterone im per 6 mesi) in adolescenti maschi con CDGP può aumentare rapidamente la HV, senza comportare rapida progressione dell'EO (non ci sono studi analoghi sull'utilizzo di estrogeni nelle femmine).

Gli **agonisti del GnRH** sono stati utilizzati per bloccare la progressione puberale, senza ottenere però un aumento clinicamente significativo della statura finale.

Poiché gli estrogeni mediano la maturazione scheletrica e la fusione delle epifisi in entrambi i sessi, gli **inibitori dell'aromatasi** sono stati utilizzati nei maschi, da soli o in combinazione con GH o testosterone, per bloccare la conversione degli androgeni a estrogeni e inibire la progressione puberale, ma il loro utilizzo è tuttora sperimentale.

Bibliografia

1. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. JAMA [2014, 311: 1787-96](#).
2. Pasquino AM, et al. Idiopathic short stature. J Pediatr Endocrinol Metab [2001, 14 suppl 2: 967-74](#).
3. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. J Clin Endocrinol Metab [2011, 96: 573-9](#).
4. Cohen P, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric, Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab [2008, 93: 4210-7](#).
5. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. BMJ [2011, 342: c7157](#).
6. Loche S, et al. Growth hormone treatment in non-growth hormone deficient children. Ann Pediatr Endocrinol Metab [2014, 19: 1-7](#).
7. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. Horm Res Paediatr [2011, 76 Suppl 3: 45-7](#).
8. Cianfarani S. Terapia con GH e rischio di ictus. AME Breaking News [30/2014](#).