

TERAPIA CON GH E RISCHIO DI ICTUS

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La recente osservazione da parte del gruppo parigino guidato da Jean Claude Carel di un significativo aumento della morbilità per *ictus* emorragico in soggetti giovani adulti trattati con ormone della crescita (GH) in età pediatrica, ha sollevato molta preoccupazione e non poche perplessità (1).

Gli autori hanno riportato i dati di 6874 soggetti trattati con GH in età pediatrica, perché affetti da deficit di GH (GHD) idiopatico isolato, bassa statura idiopatica o associata alla condizione di nato piccolo per età gestazionale (SGA). L'età media all'inizio della terapia era di 11 ± 3.4 anni, la durata media della terapia era stata di 3.9 ± 2.6 anni e la dose media di GH impiegata di 24.5 ± 12.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$. L'età media dei soggetti giovani adulti al momento dell'indagine era di 28.4 ± 6.2 anni, con una durata media del *follow-up* di 17.4 ± 5.3 anni dall'inizio della terapia in età pediatrica al momento della valutazione.

In questa coorte di giovani adulti il tasso di **incidenza** standardizzato (SIR) per **ictus emorragico** risultava significativamente **aumentato** (da 3.5 a 7, a seconda dei registri di riferimento della popolazione di controllo utilizzata), in particolare risultava elevata l'incidenza di emorragia subaracnoidea (ESA, SIR da 5.7 a 9.3). La conclusione degli autori è che questi dati allarmanti dovrebbero essere comunicati a tutti i pazienti che intraprendono o hanno effettuato la terapia con GH e che l'eventuale relazione causale tra terapia con GH e successivo rischio di *ictus* dovrebbe essere oggetto di studi di fisiopatologia.

Questo studio arriva dopo la pubblicazione da parte dello stesso gruppo di un altro lavoro sulla **mortalità** di soggetti giovani adulti trattati con GH in età pediatrica (2). In quello studio il tasso standardizzato di mortalità (SMR) risultava significativamente aumentato, in particolare per neoplasie del tessuto osteo-cartilagineo e per incidenti cardio- e cerebro-vascolari. Tuttavia, questi dati non sono stati confermati da uno studio analogo effettuato in Svezia, Olanda e Belgio, che non mostrava nemmeno un solo caso di mortalità per tumore o incidenti cardio- o cerebro-vascolari (3,4). I tre studi sono in realtà parte di uno studio più ampio (SAGHE, *Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatments in Europe*) in corso in otto paesi europei (Italia, Germania, Svizzera e Regno Unito, oltre a quelli già citati) su una coorte complessiva di oltre 24.000 soggetti, i cui risultati preliminari riguardanti la mortalità saranno comunicati in novembre al *workshop* internazionale sulla sicurezza della terapia con GH.

Commenti

I risultati di Poidvin e coll, sebbene statisticamente significativi, si basano però su un **numero molto circoscritto** di eventi osservati: 5 pazienti con ESA, 3 con sanguinamento intra-cerebrale e 3 con *ictus* ischemico. Inoltre, 5 eventi sono stati desunti da **questionari** e non dalla valutazione critica delle cartelle cliniche dei pazienti. La **scelta dei due registri** utilizzati per il confronto e per stabilire il valore dello SIR è stata messa in discussione, perché sottovaluterebbero l'incidenza di malattie cardio- e cerebro-vascolari, riducendo così il numero dei casi attesi e, conseguentemente, aumentando il valore del SIR (5). Inoltre, questo studio **manca di un gruppo di controllo** di pazienti con le stesse condizioni cliniche ma non trattati con GH. È, infatti, ipotizzabile che la stessa condizione di GHD, così come quella di SGA, possa predisporre a un rischio aumentato di incidenti cardio o cerebro-vascolari. È anche da tener presente che la coorte analizzata è comunque relativamente piccola e si riferisce a una sola nazione. Infine, non è stato preso in considerazione l'effetto di potenziali **fattori confondenti**, quali ipertensione, diabete, dislipidemia, familiarità, fumo e uso di farmaci e droghe.

Nonostante tutti i limiti descritti, questo studio desta indubbiamente preoccupazione riguardo al potenziale rischio di *ictus* emorragico in soggetti giovani adulti trattati con GH in età pediatrica e induce a verificare tale associazione con ulteriori studi disegnati con maggior rigore scientifico, tenendo conto dei tanti possibili fattori confondenti.

Riguardo all'informazione da dare ai pazienti e alle loro famiglie, credo sia opportuno metterli al corrente di questi risultati, pur sottolineando che a tutt'oggi l'allarme non è giustificato dall'evidenza clinica ed epidemiologica (6), tanto che le agenzie regolatorie come FDA ed EMA, così come tutte le società scientifiche a cominciare da *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) ed *Endocrine Society* non hanno ritenuto di dover modificare le linee guida e le indicazioni terapeutiche per il GH.



Stefano Cianfarani (stefano.cianfarani@uniroma2.it)
Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico "Bambini Gesù" - Università "Tor Vergata", Roma.
Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stoccolma

A cura di:
Renato Cozzi

Bibliografia

1. Poidvin A, Touze E, Ecosse E, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* [2014, 83: 780-6](#).
2. Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 416-25](#).
3. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: E213-7](#).
4. Cianfarani S. Long-term safety of growth hormone therapy: still a controversial issue. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2012, 3: 115](#).
5. Hindmarsh PC, Peters CJ. Growth hormone treatment and stroke: should we be concerned? A case for cohort studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, doi: 10.1111/cen.12611](#).
6. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL, et al. Long-term surveillance of growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 68-72](#).