

Lucia e Marco non crescono

*Roberto Lala, **Silvia Gabetto, **Giovanni Garrone, ***Aldo Ravaglia

*Endocrinologo, Ospedale Regina Margherita, Torino; **Pediatria di famiglia, Torino; ***Pediatria di famiglia, Chivasso

A integrazione di quanto pubblicato a pagina 20 circa le modifiche alla nota 39 per la prescrizione dell'ormone della crescita nel caso di alcune forme di iposomia pubblichiamo i seguenti casi paradigmatici, l'uno con un "difetto dell'azione biologica di HGH", l'altro con una "bassa statura familiare". I due casi, secondo le modifiche introdotte nella nota 39, ora non potrebbero essere trattati in prima battuta con HGH e andrebbero sottoposti al giudizio della Commissione Regionale.

Abstract

Lucia and Marco aren't growing

Two clinical diagnosis: one familiar short stature and the other a constitutional delay of growth are presented. Due to a slow Growth hormone biological activity both undergo treatment with GH. Such procedure appears disputable also considering the predicted genetic end points reached by both children. Further indications are presented for a better management of these subjects, also considering the new Italian drug agency normative.

Quaderni acp 2005; 12(1): 33-34 and 46

Key words Growth hormone. Familiar short stature. Constitutional delay of growth and puberty. Growth hormone biological inactivity

Vengono presentati due casi clinici diagnosticati: uno come soggetto di "bassa statura familiare" e l'altro come "ritardo di crescita costituzionale", sottoposti entrambi a trattamento con GH per bassa attività biologica del GH, che può essere giudicato discutibile anche in relazione ai prevedibili bersagli genetici raggiunti dai due ragazzi. Inoltre vengono presentate indicazioni per perseguire una migliore gestione dei soggetti considerati iposomici anche in relazione alle nuove norme dettate dalla Agenzia italiana del farmaco con la nota 39.

Parole chiave Ormone della crescita. Bassa statura familiare. Ritardo costituzionale di crescita. Bassa attività biologica del GH

La storia di Lucia

Lucia è una bambina di 7 anni nata a termine, di 3,500 kg e lunghezza 48 cm, cresciuta senza problemi ma sempre un po' piccola di statura, come la mamma che è alta 148 cm e il padre che misura 161 cm. Il suo bersaglio genetico è di 148 cm.

La mamma esprimeva spesso qualche preoccupazione sulla statura finale di Lucia, ma il pediatra, mostrandole sul grafico una crescita sul 3° centile, adeguata al suo bersaglio genetico, concludeva per una situazione sulla quale non si doveva intervenire.

A 7 anni, per escludere una celiachia e un ipotiroidismo, erano stati richiesti alcuni esami ed erano stati riscontrati perfettamente normali.

All'età di 9 anni Lucia risulta cresciuta di soli 6,5 cm in un anno e mezzo, con una velocità di crescita di 4 cm/anno (tabella 1) che peraltro rimane nel range sebbene ai limiti inferiori dello stesso.

La mamma esprime una maggiore preoccupazione sui problemi psicologici che la figlia dovrà affrontare se resterà piccola come lei o più di lei.

Il pediatra è in qualche modo contagiato dalla preoccupazione e richiede:

- una determinazione dell'età ossea
- una consulenza endocrinologica

L'età ossea risulta ritardata di quasi un anno. I risultati dei test endocrinologici sono i seguenti (valori normali in tabella 2).

a. Il picco di GH dopo GHRH+Arg è di 74 ng/ml.

b. Il GH notturno è di 3,9 ng/ml.

c. La generazione somatomedinica va da 63,5 ng/ml a 126,1 ng/ml.

Lucia: diagnosi e risultati

Sulla base di questi esami lo specialista pone diagnosi di *bassa attività biologica del GH* basandosi sul valore ridotto di somatomedine e sul loro incremento oltre 50% dopo somministrazione di GHRH.

Prescrive terapia con GH, in accordo con la nota 39 CUF(1). La terapia viene condotta per 6 mesi e, dopo un intervallo di un anno, per altri 2 anni. I risultati sulla crescita: a 14 anni Lucia misura 149 cm e la sua statura definitiva a 18 anni risulterà poi di 152 cm.

La conclusione: si trattava di una forma di bassa statura familiare.

La storia di Marco

Marco è un bambino di 11 anni nato a termine, di 2,380 kg e lunghezza 50 cm, cresciuto bene fino a 4 anni, con una mamma di 154 cm e un padre alto 174 cm. Bersaglio genetico 170,5 cm.

Dal 4° anno si assiste ad uno slittamento progressivo dal 50° al 10° centile della curva di crescita, con una velocità di crescita attorno al 25° centile, ma che scende sotto il 10° a 10 anni.

A 11 anni Marco misura 135 cm. Viene determinata l'età ossea che risulta di 2 anni inferiore a quella anagrafica.

Inviato all'endocrinologo gli esami mostrano un picco di GH dopo GHRH+Arg di 86 ng/ml, un GH notturno di 4,6 ng/ml, una generazione somatomedinica da 59 ng/ml a 219 ng/ml. (Valori normali in tabella 2)

Marco: diagnosi e risultati

Anche in questo caso lo specialista sulla base di una bassa attività biologica del GH prescrive la terapia con GH, avviata a 12 anni quando i genitali esterni di Marco apparivano in stato prepubere (testicoli <4ml) (tabella 3).

Si ha una un'impennata della crescita non immediata, che si verifica a 13 anni in coincidenza con l'avvio dello scatto puberale. A 14 anni e mezzo Marco è già alto 157 cm, la terapia viene sospesa, ma

Per corrispondenza:

Roberto Lala

e-mail: info@malattie-rare.org

il caso che insegna

TABELLA 1: LA VELOCITÀ DI CRESCITA (VALORI NOMINALI)

25 cm nel primo anno
 12 cm nel secondo
 8 cm nel terzo
 4-7 cm/anno dal quarto anno fino alla pubertà
 8 cm/anno come picco massimo nelle femmine nel corso dello scatto puberale che avviene due anni prima rispetto ai maschi
 9,5 cm/anno come picco massimo nei maschi nel corso dello scatto puberale che avviene due anni dopo rispetto alle femmine

TABELLA 2: TEST ENDOCRINOLOGICI (VALORI NOMINALI)

Test da stimolo
 - Arginina, Insulina, Clonidina, GHRH (v.n. picco > 10 ng/ml)
 - Stimolo massimale: GHRH+ Arginina (v.n. picco > 20 ng/ml)
 - GH notturno (v.n. > 3 ng/ml)
 - Dosaggio IGF-1 (v.n. variabili per sesso ed età) Normalità: >100 ng/ml
 - Test di generazione somatomedinica: dosaggio IGF-1 dopo 4 iniezioni sottocutanee quotidiane di GH (0,033 mg/kg/die). Normalità: incremento > 50%

TABELLA 3: VALUTAZIONE DELL'INIZIO DELLA PUBERTÀ NEL MASCHIO (ORCHIDOMETRO DI PRADER)

Prepubere (stadio I di Tanner): testicoli < 4 ml
 Prima pubertà (stadio II di Tanner): testicoli > 4 ml

sicuramente il ragazzo è avviato a raggiungere il proprio bersaglio genetico. La ripresa della crescita sembra più correlabile allo scatto puberale che non alla terapia ormonale (3). È molto probabile che si sia trattato di ritardo costituzionale di crescita.

Riflessioni sui casi di Lucia e di Marco
 I due ragazzi si sono giovati del trattamento ricevuto?

Lucia ha guadagnato in centimetri? I 4 cm di statura definitiva al di sopra del bersaglio genetico rientrano nella variabilità di crescita individuale. Non è possibile affermare con certezza un beneficio del trattamento, anche se è necessario sottolineare l'importanza di superare la statura di 150 cm, che costituisce un limite significativo dal punto di vista sociale.

Marco ha guadagnato in centimetri? I dubbi sono molti. La ripresa della crescita sembra più correlabile allo scatto puberale che non alla terapia ormonale;

del resto, in accordo con la letteratura, la nota CUF sottolinea la non prescrivibilità del GH nel ritardo costituzionale di crescita (1).

Riflessioni sulla diagnosi posta

La condizione di "bassa attività biologica del GH" esiste ma deve essere considerata rarissima, mentre è stata finora diagnosticata frequentemente sulla base dei risultati del test di generazione somatomedinica che è un esame molto influenzabile da svariate condizioni (2); si tratta di un elegante ma discutibile percorso per rientrare un po' faticosamente nelle limitazioni della nota CUF, che non per nulla è stata modificata nel novembre 2004 (si veda a pag 20).

Riflessioni sul percorso seguito

Ci rendiamo conto che è difficile per uno specialista, magari pressato dalle famiglie, non utilizzare un'arma terapeutica che ha a disposizione e che possiede una

sua efficacia; il problema da considerare non è solo se questi ragazzi andassero trattati, ma prima ancora se andassero inviati allo specialista, o se potessero essere inviati in modo diverso.

1. L'invio è stato indotto dal rallentamento della velocità di crescita che, essendo comunque tipico di ogni bambino poco prima dello scatto puberale, dovrebbe allarmare solo se la velocità di crescita resta al di sotto del 10° centile per almeno un anno, in 3 misurazioni consecutive ogni 6 mesi.

2. Altro motivo di invio è stato il timore di un danno psicologico, riferibile peraltro a un pregiudizio non dimostrato, poiché la letteratura ci dice che non vi è una correlazione chiara fra statura e problematiche psicosociali né alcuna prova di benefici psicologici derivanti da una terapia con GH.

Sembra di potere dire che ciò che è stato poco presente nei pediatri dei due casi è stata la capacità di offrire un buon counselling alle famiglie, di dare ascolto alle loro preoccupazioni, senza rassicurazioni sbrigative e inefficaci: il pediatra dovrebbe lasciar emergere vissuti e pensieri, esprimere il proprio parere prima di utilizzare la collaborazione dello specialista. In questo modo si può preparare il terreno alla successiva discussione su un'eventuale terapia, essendo comunque consapevoli della difficoltà di attuare un buon counselling con famiglie in cui vi sia una percezione negativa della bassa statura. A tal proposito va sottolineato come sia più facile rassicurare famiglie in cui si verifichi un ritardo costituzionale di crescita, ove la prognosi è migliore e ci si può riferire all'esperienza di recupero della crescita di un genitore durante la pubertà tardiva, piuttosto che i casi di bassa statura familiare dove la prognosi staturale è meno confortante. Nella bassa statura costituzionale è inoltre possibile un breve trattamento con steroidi sessuali (testosterone nel maschio, estrogeni nella femmina) che consente di rassicurare pazienti e famiglie senza compromettere crescita e sviluppo puberale. (Si veda Quaderni acp 2004; 5:221).

continua a pag. 46

Prevenzione dell'emorragia tardiva del neonato con vitamina K

segue da pag. 30

- La profilassi orale con altri schemi è meno efficace della profilassi con una singola dose IM.

Condividere le evidenze

Ci confrontiamo con i punti nascita che effettuano ambedue alla nascita la profilassi per via intramuscolare e facciamo con loro una breve riunione mostrando le evidenze reperite. Uno degli ospedali pratica 1 mg intramuscolare di vitamina e sospende la prescrizione del Vita K® in attesa di un confronto più ampio da organizzare. Ai nati di questo ospedale non consigliamo nulla perché 1 mg intramuscolare risulta sufficiente per la profilassi. L'altro ospedale pratica 0,5 mg intramuscolare di vitamina e mantiene la prescrizione perché considera il consensus della SIN come una linea guida, riservandosi di cambiare pratica se la SIN modificherà posizione. Ai nati di questo ospedale, poiché non ci sono lavori che valutano l'efficacia della dose da 0,5 mg usata, consigliamo la supplementazione di vitamina K usando Konaktion gtt 1 goccia a settimana. ◆

Bibliografia

(1) Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale, Società Italiana di Neonatologia. Profilassi con vitamina K dell'emorragia da deficit di vitamina K, Consensus Conference Siena, aprile 2004.
 (2) Sutor A, von Kries R, Cornelissen E et al. VKDB in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal subcommittee International Society on Thrombosis and Haemostasis, Tromb Haemost 1999; 81:456-61.
 (3) Wariyar U, Hilton S, Pagan J et al. 6 years experience of prophylactic oral vitamin K., ADC Fetal Neonatal, Ed. 2000; 82:F64-68.
 (4) von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. Repeated oral vitamin K in West Germany acceptance and efficacy, BMJ 1995; 313:1097-8.
 (5) Puckett R, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates, Cochrane database of systematic reviews, vol 3, 2004.
 (6) Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K, Eur J Ped 1997; 156:126-30.
 (7) Golding J, Greenwood R, Birmingham K et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour, BMJ 1992; 305:341-46.
 (8) Tripp J, Cornelissen M, Loughnan P et al. Suggested protocol for the reporting of prospective studies of VKDB, in Sutor, Hataway (eds) Vitamin K in infancy, Schattauer Verlag Stuttgart 1994 pp 395-401.
 (9) Hansen K, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark, Acta Paediatr 2003; 92:802-05.

Lucia e Marco non crescono

segue da pag. 34

Altra capacità che oggi i pediatri dovrebbero meglio possedere è il saper interpretare il significato dei test ormonali e di poter interagire con gli specialisti con un rapporto non di delega ma di confronto.

La conclusione

La nostra conclusione è che Lucia e Mario potevano non essere trattati, soprattutto il secondo che rappresenta forse la più comune condizione di bassa statura. Naturalmente è difficile essere categorici di fronte a un farmaco come il GH. Questo, essendo un fattore di crescita, induce spesso un certo guadagno.



Non possiamo comunque non condividere con i genitori i costi economici e i potenziali rischi biologici. Se è vero che il GH è un farmaco assai ben tollerato, non possiamo sapere molto su conseguenze a distanza legate agli effetti sul metabolismo glicidico e sulla riproduzione cellulare.

I due casi possono costituire uno spunto per la discussione sul ruolo del pediatra di famiglia in quella terra di confine tra fisiologia (bassa statura familiare e costituzionale) e patologia (difetto dell'azione biologica dell'ormone della crescita) talora difficile da percorrere.

Il discrimine tra fisiologia e patologia dovrebbe essere costituito dalla velocità di crescita. Pertanto è auspicabile che questa misura venga impiegata e inter-

pretata correttamente dal pediatra di famiglia. Quando la velocità di crescita si pone al di sotto degli standard di normalità, deve intervenire lo specialista, ma la gestione del paziente va comunque sempre condivisa con il medico generalista. In questi casi, dove il confine tra patologico e fisiologico è labile e nei quali intervengono forti condizionamenti Psicologici e sociali, solo il lavoro di équipe con la consapevole partecipazione della famiglia consente una gestione corretta della situazione che può richiedere anni di osservazione e trattamenti.

Lucia e Marco alla luce della nuova nota 39 AIFA (si veda a pag. 20)

Lucia. I parametri clinico-auxologici rientrano nella nota nel punto [A] di pag. 21): statura < 2 DS e velocità di crescita < 1 DS. I test farmacologici dimostrano una normale secrezione di GH dopo stimolo e spontanea. La nota AIFA non prevede il test di generazione somatomedinica e pertanto il caso di Lucia andrebbe sottoposto al giudizio della Commissione Regionale per decidere l'eventuale trattamento (vedi punto 1.1.1 della proposta ACP).

Marco. I parametri clinico-auxologici sono: assenza di bassa statura con velocità di crescita < 2 DS per 2 anni consecutivi. I test farmacologici dimostrano una normale secrezione di GH dopo stimolo e spontanea (punto [B] di pag. 21). La nota AIFA non prevede il test di generazione somatomedinica e pertanto il caso di Marco andrebbe sottoposto al giudizio della Commissione Regionale per decidere l'eventuale trattamento. ◆

Bibliografia

(1) Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. J Pediatr 1995; 127: 857-67.
 (2) Hoffman DM et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 344:482-3.
 (3) Lissett CA et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. Clin Endocrinol 1999; 51:551-57.