

Il bambino che non cresce



Daniela Cioffi*, Antonella Klain*, Paolo Siani**

*UO di Auxologia- Endocrinologia, **UO di Pediatria, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

Introduzione

La valutazione dei parametri auxologici è di grande importanza nella visita pediatrica e durante i bilanci di salute, in quanto la crescita di un bambino riflette il suo stato di salute e nutrizione.

Con il termine generale di crescita, si intende parlare dei processi che riguardano non solo la crescita staturale, ma anche quella ponderale e la maturazione scheletrica. L'accrescimento del bambino consiste nell'insieme di quelle modificazioni dell'organismo che si completeranno con l'acquisizione dei caratteri propri dell'età adulta, quindi con il pieno raggiungimento del potenziale genetico.

La crescita è il risultato dell'interazione di fattori genetici, nutrizionali, ormonali, ambientali che portano al completamento dello sviluppo staturale-ponderale; essa non è un fenomeno costante, ma si modifica continuamente al variare delle condizioni ambientali e del periodo di sviluppo. Il suo andamento è un indicatore di salute del bambino. I principali fattori fisiologici che influenzano la crescita e che pertanto vanno valutati nell'inquadramento clinico sono: il potenziale genetico, le variazioni stagionali e le influenze sessuali.

Il potenziale genetico può essere stimato clinicamente tramite l'altezza media dei genitori e viene calcolato utilizzando una formula che considera l'altezza dei genitori e il sesso. Nella **tabella 1** è illustrata la formula per il calcolo del potenziale genetico. Esistono anche variazioni stagionali che influenzano la velocità di crescita staturale che è di solito lenta in autunno-inverno, mentre aumenta in primavera-estate. Que-

sta variazione rappresenta un parametro importante, in quanto impone un periodo di osservazione con la valutazione della velocità di crescita di almeno 6-12 mesi prima di poter definire una crescita patologica.

Anche le influenze sessuali degli ormoni in pubertà sono importanti nella valutazione della crescita: lo sviluppo puberale avviene in media due anni prima nelle femmine rispetto ai maschi, mentre la statura finale nei maschi è mediamente più alta.

Nella valutazione della crescita bisogna tener presente anche l'indice di massa corporea del bambino (BMI), in quanto fattori nutrizionali in eccesso (sovrappeso e obesità) determinano crescita accelerata, mentre fattori nutrizionali in difetto (magrezza) ne determinano un rallentamento. Inoltre la crescita viene influenzata da qualunque patologia di organo; in genere il peso è influenzato da patologie acute, mentre la statura viene compromessa in seguito a patologie croniche.

Periodi di crescita

La crescita non presenta un andamento costante per tutta l'età pediatrica ma procede in modi differenti a seconda del ciclo della vita. Si possono individuare tre periodi fisiologicamente caratterizzati da andamenti diversi del ritmo di crescita: la vita intrauterina, l'infanzia e l'adolescenza.

La crescita intrauterina è influenzata da fattori materni, fetali e placentari.

Tra i fattori materni che la influenzano si devono considerare lo stato nutrizionale, l'uso e abuso di farmaci, l'assunzione di droghe o di alcol, l'abitudine al fumo di sigaretta, la presenza di patologie croniche materne quali patologie renali, vascolari, ematologiche, infezioni e diabete, e lo stato socio-economico, in quanto alcune patologie legate a condizioni di vita disagiate come la malnutrizione potrebbero essere alla base di una scarsa crescita nel bambino.

I fattori placentari che possono compromettere la crescita intrauterina sono la insufficienza placentare, l'infarto e le alterazioni placentari.

Infine, vi sono fattori patologici intrinseci al feto stesso che possono determinare un ritardo di crescita: sindromi genetiche, cromosomopatie, infezioni.

Durante la vita postnatale la crescita dipende da fattori genetici, ormonali e nutrizionali, dalla presenza di eventuali malattie croniche e da fattori psicologici e socio-economici.

Anche il ritmo accrescitivo varia durante la vita postnatale; nei primi due anni di vita la velocità di crescita è elevata, con un incremento staturale di circa 25 cm nel primo anno di vita e 12 cm nel secondo anno di vita, per poi raggiungere un ritmo accrescitivo costante (5-6 cm/anno) durante l'infanzia, con un nuovo picco di crescita in età puberale (spurt puberale) con un guadagno di circa 20-25 cm, seguito poi da una rapida decelerazione, fino al raggiungimento della statura definitiva (**tabella 2**).

Valutazione della crescita

La valutazione della crescita deve essere effettuata in maniera molto accurata. Nei primi due-tre anni di vita la statura deve essere misurata in lunghezza utilizzando l'infantometro di Harpenden; successivamente la statura sarà misurata in altezza utilizzando lo stadiometro di Harpenden. Nella valutazione della statura bisogna tener presente una serie di parametri che servono appunto alla valutazione completa del bambino. I parametri utilizzati nella valutazione auxologica sono:

- l'altezza del bambino con un preciso inquadramento nelle tabelle dei percentili (curve di crescita per maschio e femmina Cacciari-Bertino per i neonati, le curve WHO e quelle di Tanner), che permettono quindi di individuare il percentile corrispondente, evidenziando eventuali deviazioni dalla normalità;
- la velocità di crescita;
- il calcolo del bersaglio genetico, con la definizione del range dell'altezza adulta prevista;
- la valutazione delle proporzioni corpo-

TABELLA 1 Potenziale genetico

Formula maschio:

$$\frac{\text{altezza padre} + \text{altezza madre} + 13}{2}$$

Formula femmina:

$$\frac{\text{altezza padre} + \text{altezza madre} - 13}{2}$$

A tali valori va aggiunto $\pm 8,5$ cm, in modo tale da definire il range dell'altezza adulta prevista.

TABELLA 2 Velocità di crescita

- 25 cm nel primo anno di vita
- 12 cm nel secondo anno di vita
- 8 cm nel terzo anno di vita
- 5-7 cm/anno fino alla pubertà
- Spurt puberale (circa 28 cm nei maschi e 25 cm nelle femmine)

ree (SPAN, altezza da seduto). La misurazione dello SPAN, che rappresenta l'apertura delle braccia, può essere effettuata facendo poggiare il bambino a un muro con le braccia aperte e misurando con un metro la distanza che intercorre tra dito medio della mano destra e sinistra. Nel maschio al di sotto dei 10 anni e nella femmina al di sotto dei 12 anni, lo SPAN è inferiore di circa 1-2 cm rispetto alla statura, successivamente lo SPAN deve essere uguale alla statura. La misurazione della statura da seduto può essere effettuata invece utilizzando uno sgabello e misurando la statura da seduto e l'altezza dello sgabello; dalla differenza di queste due misurazioni si può ricavare la statura da seduto. Il riscontro di alterazioni dello SPAN o di aumentato rapporto altezza da seduto/altezza >55,5% indica una disarmonia corporea e può indirizzare verso specifiche cause responsabili della bassa statura (discondrosteosi, mutazione del gene SHOX);

- lo sviluppo puberale. Quest'ultimo viene

valutato secondo la peluria pubica (pubic hair, PH), lo sviluppo mammario (breast, B), la morfologia dei genitali maschili (genitalia, G), ciascuno dei quali viene schematizzato in 5 stadi (stadi di Tanner), e quantificando il volume testicolare, utilizzando l'orchidometro di Prader (tabella 3).

Per quanto riguarda la valutazione delle proporzioni corporee bisogna tener conto che nella definizione di una bassa statura è importante stabilire se questa sia armonica o disarmonica, in quanto una bassa statura disarmonica è caratteristica delle displasie scheletriche. Inoltre, per una completa valutazione auxologica, occorre misurare il peso e, nei primi tre anni di vita, la circonferenza cranica.

Quando sospettare un problema staturale: iter diagnostico

Un deficit staturale va sospettato quando un bambino presenta una statura inferiore al 3° percentile delle curve di crescita standardizzate, una statura inferiore

al bersaglio genetico e un rallentamento della velocità di crescita con un percentile al di sotto del 25°. In età puberale, soprattutto se in stadio avanzato (comparsa del menarca nelle femmine e volume testicolare già corrispondente all'età adulta nel maschio), gli esami possono risultare inutili poiché potrebbe già essere terminata la crescita staturale, come dimostrabile radiologicamente dalla saldatura delle cartilagini di accrescimento tramite la misurazione dell'età ossea per mezzo di una radiografia del polso e della mano sinistra. L'approccio al bambino con bassa statura richiede una attenta e precisa valutazione anamnestica e clinica. Un'accurata anamnesi familiare e gravidica sono indispensabili in quanto permettono, oltre alla definizione del target genetico e dei tempi di sviluppo puberale familiare, anche l'eventuale identificazione di patologie croniche o genetiche (altri casi di bassa statura familiare) o di casi familiari di ritardo costituzionale di crescita; importante è anche l'identificazione di fattori gravidici che possano aver condizionato lo sviluppo fetale.

È necessaria quindi un'accurata anamnesi personale, indagando sul peso alla nascita e sull'età gestazionale, al fine di identificare un'eventuale condizione di neonato SGA, e un'anamnesi patologica remota che potrà indirizzare verso condizioni croniche che possano interferire con la crescita (nefropatie, emopatie, cardiopatie) oltre che su eventuali condizioni psicologiche caratterizzate da stress o ansia. Importante è anche indagare sul periodo di insorgenza del rallentamento della curva di crescita, in quanto un arresto improvviso, con associati sintomi neurologici, deve far sospettare la possibilità di un processo espansivo endocranico (tabella 4). In un secondo momento, un accurato esame obiettivo del paziente deve essere mirato, oltre a un'attenta valutazione auxologica, anche all'osservazione dell'aspetto generale, allo stato nutrizionale, alla ricerca di segni e sintomi suggestivi di patologie di organo o di sindromi genetiche (sindrome di Turner, Down, Prader-Willi).

TABELLA 3 Valutazione dello sviluppo puberale	
MASCHIO	
GENITALI (G)	
- G1: età prepuberale. Pene, testicoli, scroto di dimensioni infantili	
- G2: ingrossamento dello scroto e dei testicoli, senza aumento di volume del pene. Iniziale pigmentazione dello scroto	
- G3: aumento del pene, specie in lunghezza. Ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli	
- G4: aumento del pene, soprattutto in spessore, con sviluppo del glande. Ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli. Iperpigmentazione della cute scrotale	
- G5: genitali di forma e dimensioni adulte	
PELI PUBICI (PH)	
- PH1: età prepuberale. Assenza di peli pubici	
- PH2: pochi peli lunghi, poco pigmentati, sottili, lisci o leggermente arricciati, soprattutto alla base	
- PH3: peli più scuri, grossi, arricciati, sparsi sul pube	
- PH4: peli di tipo adulto, su una superficie più ridotta rispetto a quella dell'adulto	
- PH5: peli di tipo adulto per qualità e quantità	
TESTICOLI	
Volume > 4 ml: inizio della pubertà	
FEMMINA	
MAMMELLE (B)	
- B1: età prepuberale. Mammelle infantili, sporge solo la papilla	
- B2: stadio del bottone mamillare. La mammella e la papilla si ingrossano leggermente, il diametro dell'areola si allarga	
- B3: ulteriore ingrossamento mammario e dell'areola, senza separazione dei contorni	
- B4: areola e papilla diventano sporgenti	
- B5: mammelle di tipo adulto con protrusione del solo capezzolo, in seguito alla retrazione dell'areola sulla superficie della mammella	
PELI PUBICI (PH)	
- PH1: età prepuberale. Assenza di peli pubici	
- PH2: peli lunghi, sottili e chiari, lisci o leggermente arricciati, soprattutto lungo le grandi labbra	
- PH3: peli più scuri, grossi, arricciati, sparsi sul pube	
- PH4: peli di tipo adulto, su una superficie più ridotta rispetto alla donna adulta	
- PH5: peli di tipo adulto per qualità e quantità	

TABELLA 4 Iter diagnostico della bassa statura: anamnesi
- ANAMNESI FAMILIARE: target genetico, familiarità per patologie croniche, sindromi genetiche, altri casi di bassa statura, menarca materno, ritardo puberale
- ANAMNESI GRAVIDICA: durata gravidanza, malattie, assunzione di farmaci, utilizzo di droghe o alcol, fumo
- ANAMNESI PERSONALE: modalità del parto, peso e lunghezza alla nascita, patologie d'organo, farmaci, interazioni psicologiche familiari, problemi psico-affettivi

Inoltre, di fronte al bambino con bassa statura, bisogna stabilire se ci troviamo di fronte a una bassa statura armonica o disarmonica. La bassa statura disarmonica è caratteristica delle displasie scheletriche. Per definire queste condizioni è necessaria la valutazione delle proporzioni corporee; in particolare la sproporzione corporea per accorciamento dei segmenti mediani degli arti (avambraccio e gamba), l'aumentato rapporto altezza da seduto/altezza (>55,5%), il ridotto rapporto apertura delle braccia/altezza (<96,5%) e un ridotto rapporto estremità/tronco (<1,95 + ½ altezza in metri) sono indicativi di disarmonia e devono far sorgere il sospetto clinico di displasie scheletriche. Nel soggetto normale, in posizione eretta, le estremità delle dita raggiungono la metà o i due terzi inferiori della coscia. Un soggetto è, viceversa, disarmonico se le estremità delle dita si trovano in corrispondenza della radice della coscia, oppure raggiungono le ginocchia. (tabella 5). Nella tabella 6 sono riassunti i principali punti di interesse nell'anamnesi e nell'esame obiettivo da esaminare in un bambino con bassa statura.

Una volta accertata una bassa statura non riconducibile a condizioni clinicamente evidenziabili, è utile procedere con uno screening di primo livello volto a escludere problemi nutrizionali o malattie sistemiche quali epatopatie, nefropatie o altre patologie di organo, oltre a uno screening endocrino-metabolico che valuta la presenza di un ipotiroidismo o di un malassorbimento (celiachia), che, se non trattati o scarsamente controllati, possono avere effetto negativo sulla crescita.

Un primo esame da eseguire nella diagnosi differenziale tra le condizioni di bassa statura è la radiografia del polso e della mano sinistra per la valutazione dell'età ossea, che è un importante indice di crescita in pediatria. Nel bambino normale l'età ossea coincide con l'età cronologica o può essere di poco ritardata (la lettura dell'età ossea viene valutata confrontando la radiografia con le immagini standard dell'atlante di Greulich e Pyle). Poiché la lettura dell'età ossea rappresenta un esame da effettuare come primo screening nella bassa statura, è importante che il pediatra di famiglia abbia nel suo stu-

TABELLA 5 Iter diagnostico della bassa statura: esame obiettivo

- Misurazione del peso e dell'altezza
- Rapporto peso/altezza
- Valutazione dei segmenti corporei (SPAN, segmento superiore/segmento inferiore)
- Valutazione della velocità di crescita
- Valutazione dello sviluppo puberale
- Esame obiettivo dei vari organi e apparati
- Ricerca di dismorfismi

TABELLA 6 Approccio al bambino con bassa statura

- Storia medica SGA, AGA, proporzioni, sproporzioni (peso alla nascita, lunghezza, circonferenza cranica, età gestazionale)
- Anamnesi gravidica (ritardo di crescita intrauterino, farmaci, infezioni) SGA, intossicazione intrauterina che può interferire con la crescita fetale
- Problemi neonatali (asfissia), disfunzione ipofisaria
- Età di inizio dei segni puberali normale, anticipata, ritardata
- Pregresse operazioni, cause organiche o iatrogene
- Segni di patologia di organo: polmonare, renale. Cause organiche: celiachia, MICI, intestinale (dolore o distensione addominale, diarrea), tumore cerebrale, disturbi renali, endocrini, SNC (cefalea, disturbi del visus), ipocortisolismo
- Ipotonia, obesità, sindrome di Prader-Willi
- Consanguineità, sindromi genetiche
- Altezza dei genitori, target genetico
- Valutazione dei genitori; ricerca di dismorfismi, proporzioni corporee
- Sviluppo puberale dei genitori età comparsa barba nel padre, menarca materno
- Anamnesi familiare (disturbi autoimmuni, tireopatia, ricerca cause genetiche, disturbi di crescita, disordini scheletrici, disordini endocrini)
- Ritardo dello sviluppo psicomotorio, sindromi genetiche, disordini cromosomici, disordini metabolici
- Performance scolastica, disturbi del comportamento, deprivazione emozionale, depressione, anoressia nervosa

dio un atlante per la lettura dell'età ossea, ma soprattutto abbia dimestichezza con tale indagine. Un ritardo della maturazione ossea superiore a due anni rappresenta una spia di allarme nel caso di una bassa statura. La valutazione dell'età ossea, infatti, permette in caso di bassa statura con età ossea ritardata di individuare bambini per i quali è necessario effettuare un approfondimento diagnostico specialistico endocrinologico, poiché un ritardo maturativo può essere espressione di una carenza ormonale. Al contrario, nel caso in cui una bassa statura fosse associata a un'età ossea corrispondente, può essere necessaria una valutazione genetica, in quanto ci si potrebbe trovare di fronte a un caso di sindrome genetica.

L'esecuzione di un cariogramma sarà indicato nel caso di una bambina la cui bassa statura non sia inquadrabile in una condizione nota, al fine di escludere un mosaicismismo turneriano (tabella 7).

TABELLA 7 Esami di screening nella bassa statura

- Emocromo, VES, PCR: anemia, infezioni, malattie infiammatorie
- Creatinina, azotemia, sodio, potassio, esame urine: disordini renali
- Calcemia, fosfatemia, fosfatasi alcalina: disordini del metabolismo calcio-fosforo
- Proteine, quadro proteico, albumina: malassorbimento
- Esame urine (misurazione del pH): acidosi tubulare renale
- EAB (equilibrio acido-base)
- IgA totali, IgA-TGASi: malattia celiaca
- TSH, FT4: ipotiroidismo
- IGF1: deficit di GH o resistenza
- Cariotipo (femmine): sindrome di Turner

Le principali cause di bassa statura sono riassunte nella tabella 8.

SGA

Tra le cause di bassa statura è descritta anche la condizione di neonato SGA (*Small for Gestational Age*). L'acronimo SGA si riferisce al neonato che alla nascita presenta un peso e/o una lunghezza inferiori a -2 Deviazioni Standard (DS) rispetto a quelli attesi per la sua età gestazionale. La definizione di SGA richiede quindi un rigoroso dating gestazionale (basato sull'esame ecografico effettuato nel primo trimestre di gravidanza), precise misure alla nascita del peso corporeo e della lunghezza; riferimenti, per peso e lunghezza, adeguati alla popolazione di appartenenza.

Spesso il termine SGA è usato indistintamente rispetto a quello di ritardo di crescita intrauterino, IUGR. Tale utilizzo è erraneo in quanto, anche se concettualmente i due termini sono correlati, il loro significato è diverso ed è importante la distinzione. Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR, *intrauterine growth retardation*) è definito come un processo che determina una ridotta velocità di crescita fetale, con conseguente compromissione del potenziale di crescita. Esso è un processo longitudinale e la diagnosi è prenatale ed è basata su misure effettuate mediante l'esame ecografico. Lo SGA, invece, riflette una condizione auxologica post-natale che valuta il peso e la lunghezza alla nascita rispetto a un cut-off determinato (ossia, inferiore a -2 DS). Non necessariamente le due condizioni sono correlate, anche se i bambini con IUGR hanno maggiore probabilità di nascere SGA.

TABELLA 8 Principali cause di bassa statura

- Bassa statura familiare: crescita inferiore al 3° percentile in accordo con il target familiare, con velocità di crescita nella norma ed età ossea corrispondente
- Ritardo costituzionale di crescita e pubertà: età ossea in accordo con l'età staturale (ossia l'età a cui si colloca l'altezza al 50° percentile), spesso presente storia familiare per ritardo costituzionale, crescita normale nella prima infanzia, IGF1 normali per età ossea ma non per età cronologica
- Bassa statura idiopatica: condizione in cui l'altezza si trova al di sotto di 2 DS, ma non vengono identificate cause sistemiche, endocrine, nutrizionale o alterazioni cromosomiche responsabili della bassa statura.

CAUSE PRIMARIE

- SGA (piccolo per età gestazionale)
- Cause genetiche
 - Sindrome di Turner
 - Sindrome di Noonan
 - Sindrome di Silver-Russel
 - Sindrome di Prader-Willi
 - Sindrome di Cornelia de Lange
 - Sindrome di DiGeorge
 - Sindrome di Von Recklinghausen (NF1)
- Displasie scheletriche
 - Acondroplasia
 - Ipocondroplasia
 - Discondrosteosi (Leri-Weill e altre mutazioni del gene SHOX)
 - Osteogenesi imperfetta (I-VI)
 - Mucopolisaccaridosi
 - Mucopolipidosi (tipo I e III)

CAUSE SECONDARIE

- Malnutrizione
- Cause sistemiche
 - Malattia celiaca
 - Malattie polmonari (fibrosi cistica)
 - Insufficienza renale cronica
 - Malattie epatiche
 - Malattie croniche infiammatorie intestinali (malattia di Chron, rettocolite ulcerosa)
 - Malattie cardiache
 - Anemia cronica
- Deficit di ormone della crescita (deficit di IGF1 secondario)
 - Idiopatico
 - Da mutazioni genetiche (HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, GHRHR, GH)
 - Associato a Sindromi con malformazioni cerebrali o facciali (displasia setto-ottica, empty-sella)
 - Acquisito (craniofaringioma, altri tumori ipofisari, germinoma, amartoma)
 - Trauma cranico
 - Infezioni del sistema nervoso centrale
 - Granulomatosi, Istiocitosi
- Altri disordini dell'asse GH-IGF1 (deficit primario di IGF1 e resistenza)
 - Ormone della crescita biologicamente inattivo
 - Anormalità del recettore del GH (sindrome di Laron)
 - Anormalità del segnale di trasduzione del GH (STA5B)
 - Deficit ALS (subunità acido-labile)
 - Deficit di IGF1
 - Resistenza a IGF1 (Defetti di IGF1R)
- Altri disordini endocrini
 - Deficit ipofisario multiplo
 - Sindrome di Cushing
 - Pseudoipoparatiroidismo
 - Rachitismo
 - Ipotiroidismo
 - Diabete mellito scarsamente controllato
 - Bassa statura dovuta ad accelerazione della maturazione ossea (pubertà precoce, ipertiroidismo, iperplasia congenita del surrene)
- Disturbi metabolici
 - Disordini del metabolismo calcio-fosforo
 - Disordini del metabolismo glucidico
 - Disordini del metabolismo lipidico
 - Disordini del metabolismo protidico
 - Deprivazione psico-sociale (depressione, anoressia nervosa)
- Cause iatrogene
 - Terapia con glucocorticoidi
 - Radioterapia
 - Chemioterapia
 - Altre cause iatrogene

In questi bambini è ormai ampiamente documentato il rischio di deficit di crescita con conseguente bassa statura nell'età adulta (statura finale inferiore a -2 DS). Nell'85-90% dei casi vi è un recupero staturale (*catch-up growth*) che permette il raggiungimento di una statura adulta nella norma. Questo processo si realizza di solito nei primi 12 mesi di vita e si conclude intorno al secondo anno, se il soggetto SGA è nato a termine, mentre può realizzarsi fino al quarto anno, se è nato pretermine. Nel restante 10-15% dei casi non si ha recupero staturale e ciò comporta una bassa statura adulta (statura finale inferiore a -2 DS). Tale condizione merita particolare attenzione, in quanto con la recente revisione della nota AIFA 39, che regola la prescrivibilità del GH, i bambini nati SGA possono iniziare una terapia ormonale con GH.

Il deficit di GH

Una volta escluse le altre cause di bassa statura, in presenza di parametri auxologici suggestivi di carenza ormonale, è opportuno inviare il paziente allo specialista endocrinologo. In tal caso si procederà con la valutazione dell'asse GH-IGF1; infatti la diagnosi di deficit di ormone della crescita deve essere effettuata dopo aver già escluso le altre cause responsabili della bassa statura.

Il deficit di ormone della crescita (GH) è raro, rappresentando circa il 3% delle condizioni di bassa statura. La sua prevalenza si aggira intorno a 1 caso su 4000-10.000, con un rapporto maschi/femmine di 4:1 e una familiarità del 10%.

Il deficit di GH può manifestarsi in forma variabile, con un quadro clinico condizionato dalla gravità del deficit ormonale (isolato o associato a quello di altri ormoni ipofisari) e dall'età di insorgenza.

La carenza di tale ormone può essere:

- congenita, con forme familiari di alterazione della sintesi o della funzione del GH o del recettore per il GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*), fattore che stimola il rilascio dall'ipofisi del GH stesso;
- acquisita, dovuta a traumi, a esposizione a radiazioni o malattie del sistema nervoso centrale;
- idiopatica, la forma più frequentemente diagnosticata.

Nella **tabella 9** sono riportate le principali caratteristiche cliniche che si possono riscontrare nei soggetti con deficit di GH.

La misurazione di un singolo valore di GH sierico non è utile nella diagnosi, in quanto la secrezione di GH è pulsatile, presenta cioè variazioni con il ritmo cir-

TABELLA 9 Caratteristiche cliniche del deficit di GH

- Bassa statura armonica
- Aspetto infantile, voce acuta
- Fronte ampia e bombata (facies da bambola), capelli fini
- Naso a sella e piccolo
- Ipoplasi modesta dello splancocranio
- Ritardata eruzione dentaria
- Modesto eccesso di adiposità prevalentemente al tronco
- Ipoglicemia neonatale, ittero protratto, micropene
- Sviluppo neuromotorio e intelligenza normali
- Età ossea ritardata
- Velocità di crescita ridotta

cadiano, con picchi maggiori durante gli stadi 3 e 4 del sonno, l'esercizio fisico, il digiuno prolungato e le variazioni rapide della glicemia. La misurazione della secrezione spontanea del GH presenta molti limiti, in quanto varia significativamente con il sesso, l'età e lo stadio puberale. Per porre la diagnosi di deficit di GH è necessario quindi ricorrere alla valutazione della secrezione di GH dopo test da stimolo farmacologico.

I principali test da stimolo usati in età pediatrica per la valutazione della secrezione di GH sono riassunti in **tabella 10**.

Per porre la diagnosi di deficit di GH (GHD) è necessario un valore di GH < 8 ng/ml dopo due differenti test di stimolo (< 20 ng/ml in caso uno dei due test sia un test potenziato, per esempio arginina + GHRH).

A completamento del percorso diagnostico è necessario effettuare una RMN encefalo con mezzo di contrasto; infatti è importante valutare le dimensioni dell'ipofisi, l'anatomia del peduncolo e la posizione dell'ipofisi posteriore, oltre all'eventuale ricerca di masse intracraniche.

Le condizioni cliniche che prevedono la terapia con ormone della crescita secondo la Nota 39 (nota AIFA che regola la prescrivibilità del GH, Determina 19 giugno 2014, GU 154 del 5.7.2014) sono riassunte nella **tabella 11**.

Terapia con GH ed eventuali eventi avversi

Sebbene l'uso di GH biosintetico, dal 1985, abbia eliminato la minaccia di sindrome di Cruetzfeld-Jacob, durante la terapia con GH sono stati segnalati eventi avversi.

I più comuni effetti indesiderati includono ipertensione endocranica benigna, ginecomastia prepuberale, artralgia e mialgia, ginecomastia e raramente reazioni locali in sede di iniezione, oppure rash cutaneo.

TABELLA 10 Test utilizzati per la diagnosi di deficit di GH

- Arginina
- Clonidina
- L-Dopa
- Test di tolleranza insulinica (ITT)
- Glucagone
- GHRH
- GHRH Arginina

Raramente sono stati descritti casi di epifisiolisi femorale prossimale, scoliosi, pancreatite, intolleranza al glucosio o diabete mellito di tipo 2 e neoplasie.

In generale questi effetti sono dovuti a un'accentuata sensibilità agli effetti fisiologici del GH, quali ritenzione di sodio e di acqua, e accelerazione della velocità di crescita. Tuttavia gli effetti collaterali della terapia con GH segnalati nel corso degli ultimi 20 anni hanno un'incidenza molto bassa.

Particolare attenzione deve essere posta su due aspetti della terapia con GH: il rischio di diabete e di tumore, entrambi aspetti che spaventano molto il paziente in terapia con GH. Sebbene l'insulino-resistenza sia associata alla terapia con GH, essa è di solito transitoria e reversibile e raramente evolve in diabete. Al contrario, non è stato segnalato un incremento di diabete insulino-dipendente (DMI), la cui incidenza è simile a quella della popolazione generale. Per quanto riguarda l'associazione tra GH e tumori, grande interesse è stato focalizzato sul potenziale effetto oncogenico della terapia con GH, poiché quest'ultimo è un agente mitogeno e l'IGF-1 ha un effetto antiapoptotico.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'incidenza di leucemia primaria o altri tumori in pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con GH non è significativamente differente dall'incidenza attesa in bambini non in terapia sostitutiva (1/10.000).

Un recente studio condotto dalla NCGS (*National Cooperative Growth Study*) su una casistica estesa (54.996) di bambini trattati con GH, sia per deficit ormonale che per la presenza di condizioni per le quali è prevista terapia sostitutiva, e monitorati per circa 20 anni, ha dimostrato la sicurezza della terapia. Eventi avversi sono stati descritti, ma con una bassa incidenza (< 1%) e in condizioni con fattori predisponenti.

Dati rassicuranti emergono anche da studi condotti sui pazienti per i quali è prevista la terapia con GH in assenza di carenza ormonale, come nel caso di bambini nati SGA e di bambini con bassa statura idiopatica; l'analisi degli effetti avversi in questi pazienti non dimostra un'inciden-

TABELLA 11 Condizioni cliniche per le quali è prevista la terapia con GH

- Deficit di GH con i seguenti parametri clinici-auxologici
 - statura < -3DS
 - oppure
 - statura < 2 DS e velocità di crescita/anno < -1,0 DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno nei bambini di età superiore a due anni.
 - oppure
 - statura inferiore a -1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno < -2 DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi.
 - velocità di crescita/anno < -2 DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita; 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 neuro-radiologico;
- Bambini nati piccoli per l'età gestazionale
 - peso alla nascita < -2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino e/o
 - lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino;
 - età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
 - statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.
 - (no autorizzazione Commissione Regionale)
- Sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata
- Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica
- Soggetti affetti da Sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e non affetti da obesità severa (definita con BMI > 95° ct), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva.
- Soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata

za aumentata di eventi avversi rispetto alla popolazione generale.

Le complicanze dovute alla terapia con GH sono state descritte nei soggetti in cui la condizione clinica preesistente di per sé è associata alla complicanza stessa. In particolare il rischio di patologia cardiaca è stato descritto in pazienti con sindrome di Turner, condizione associata a rischio di rottura e dissezione aortica. Il rischio per apnee ostruttive e infezioni delle vie aeree è stato descritto in pazienti con sindrome di Prader-Willi, ma tali pazienti sono particolarmente vulnerabili a queste complicanze.

Anche scoliosi, pancreatite, epifisiolisi femorale prossimale, sono aumentati in quelle condizioni nelle quali tali eventi sono descritti (sindrome di Turner, sindrome di Prader-Willi, pazienti obesi, esposizione a radiazioni).

Complessivamente emerge la sicurezza della terapia con GH; tuttavia un attento monitoraggio delle sopracitate complicanze è importante sia durante che dopo la terapia per la sicurezza a lungo termine.

Disagio psicologico

La bassa statura spesso rappresenta un problema per il bambino, con conseguente disagio psicologico. Negli ultimi anni notevole interesse è stato posto alle con-

sequenze che la bassa statura ha nella vita adulta sulla qualità di vita del soggetto. Diversi lavori hanno dimostrato che la bassa statura si associa a problemi psico-sociali e che, durante l'infanzia e l'adolescenza, i limiti correlati a essa e all'aspetto più infantile possono causare nell'individuo problemi comportamentali ed emozionali. La bassa statura si associa spesso nei bambini ad aspetti di ansia, disagio e difficoltà che sfociano in comportamenti aggressivi o, al contrario, di isolamento e scarsa autostima. Anche nell'adulto la bassa statura è associata a disagio psicosociale, con ripercussione nello svolgimento delle normali attività quotidiane, quali lo sport, la guida e anche la discriminazione nel mercato del lavoro. Numerosi sono gli studi che hanno focalizzato l'attenzione su quella che appunto viene definita qualità di vita del soggetto (*Health related quality of life*, HR-QoL), che valuta gli aspetti fisici, psichici e sociali. I risultati ottenuti dimostrano che una bassa statura può influire negativamente sulla qualità di vita. Il pediatra deve prevedere l'offerta di un supporto psicologico nel bambino che non accetta la bassa statura, o dove si ravvisi il rischio di essere sottoposto ad atti di bullismo che lo espongono maggiormente a depressione, ansia, assenteismo scolastico.

Conclusioni

La valutazione dei parametri auxologici rappresenta un momento molto importante per il pediatra di famiglia durante i bilanci di salute. Con un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e alcuni semplici esami di laboratorio il pediatra può escludere le più frequenti cause patologiche di bassa statura (tabella 12).

La valutazione delle curve di crescita e della velocità di crescita è il modo migliore per effettuare una diagnosi corretta e decidere quali bambini vanno sottoposti a un iter diagnostico più approfondito e inviati allo specialista endocrinologo.

TABELLA 12 Valutazione del bambino con bassa statura

Anamnesi

- > Consanguineità
- > Tempo di pubertà nei genitori
- > Bersaglio genetico
- > Presenza di bassa statura in famiglia (parenti di primo e secondo grado)
- > Periodo neonatale
- > Patologie pregresse o sintomi di malattie croniche
- > Uso di farmaci
- > Stato nutrizionale
- > Sviluppo sociale e cognitivo

Esame obiettivo

- > Misurazione altezza
- > Misurazione segmenti corporei (SPAN, segmento superiore/segmento inferiore)
- > Peso/altezza e Indice di massa corporea (BMI)
- > Valutazione della velocità di crescita
- > Valutazione dello sviluppo puberale
- > Esame obiettivo dei vari organi e apparati
- > Presenza di dismorfismi

Test di screening e test diagnostici iniziali

- > Emocromo
- > VES, PCR
- > Creatinina, azotemia
- > Esame urine
- > Calcemia, fosfatemia, fosfatasi alcalina
- > Proteine, quadro proteico
- > AST, ALT
- > Esame urine (misurazione del pH), EAB
- > IgA totali, IgA-TGASi
- > TSH, FT4
- > IGF1
- > Cariotipo (femmine)
- > Radiografia polso e mano sinistra per età ossea

Valutazione dell'asse GH-IGF1

- > Dosaggio del GH dopo stimolo
- > Dosaggio di geni
- > Studio di geni specifici (nel sospetto di sindromi genetiche associate alla bassa statura)
- > RMN encefalo in toto con particolare attenzione alla regione ipotalamo-ipofisaria

Nella valutazione del bambino con bassa statura devono essere prese in considerazione numerose patologie. In una rilevante percentuale dei casi, tuttavia, non si riesce a porre una diagnosi definitiva e il bambino viene definito affetto da bassa statura idiopatica.

Di fronte a un bambino con bassa statura è necessaria una valutazione del pediatra in prima battuta e successivamente e in casi selezionati dello specialista endocrinologo, volta all'identificazione della causa responsabile della bassa statura. In seguito a una valutazione clinica adeguata, una volta identificata la causa responsabile della bassa statura, bisogna prendere in considerazione la possibilità di diversi interventi terapeutici. Nel caso della bassa statura idiopatica è importante seguire il bambino, sia da un punto di vista auxologico che psicologico, per intercettare possibili disturbi internalizzati o di disagio sociale. Pertanto il pediatra deve incoraggiare i genitori a sostenere le doti del bambino, riconoscendo e valorizzando gli aspetti di resilienza e a considerare la bassa statura non uno stigma, valutando nel contempo anche la possibilità di eventuali interventi terapeutici.

✉ cioffi.daniela@libero.it

- Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. *N Engl J Med* 2013;368(13):1220-8.
- Bannink E, Djurhuus CB, Christensen T, Jons K, Hokken-Koelega A. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J Med Econom* 2010;13:221-7.
- Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffmann AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety

- of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:167-7.
- Bertino E, Milani S, Fabris C, De CM. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92:F7-F10.
- 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.
- Chiarelli F, Salomone R. Consensus. Linee guida sulla diagnosi e il trattamento del bambino con bassa statura idiopatica. *Medico e Bambino* 2008;27(10):626-33.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:804-10.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, 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. 2007 ISS Consensus Workshop participants. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
- Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3080-92.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
- Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hubner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007;10:351-7.
- Iughetti L, Bernasconi S, Caruso E, Nicoletti, Chiarelli F, Cicognani A. Il deficit del gene SHOX come causa di bassa statura. *Medico e Bambino* 2011;30(6):367-73.
- Iughetti L, Vannelli S, Street ME, et al. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of recombinant human GH therapy. *Horm Res Paediatr* 2012;78:279-87.
- Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, et al. Efficacy and Safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5247-53.
- Lala R, Gambetto S, Garrone G, Ravaglia A. Lucia e Marco non crescono. *Quaderni acp* 2005;12:33-34-46.
- Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009;72:206-7.
- Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014;164:S1-14.e6.
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007;28:219-51.
- Souza FM, Collett-Solberg PF. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:559-65.
- Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A. 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.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755-62.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.