

# Linee guida sulla diagnosi e il trattamento del bambino con bassa statura idiopatica

FRANCESCO CHIARELLI\*, RITA SALOMONE

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

\*Presidente della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE)

La bassa statura (idiopatica o meno) si definisce come un difetto di altezza  $< -2$  DS. Come tale deve interessare un po' meno del 3% dei bambini, e quindi ciascun pediatra di famiglia.

## IL METODO

Per la stesura del Consensus sono state consegnate a tutti i partecipanti due revisioni della letteratura, una inerente alla diagnosi, l'altra inerente alla terapia del bambino con bassa statura idiopatica e un consenso pubblicato precedentemente. Questi documenti hanno costituito la base per la discussione. Nell'incontro di ottobre 2007 a Santa Monica, California, è stato stilato il documento finale sulla valutazione e sulla gestione del bambino con bassa statura idiopatica, pubblicato su *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93:4210-17.

La bassa statura costituisce uno dei motivi più frequenti per cui è richiesta la consulenza del pediatra endocrinologo o del pediatra generalista. Nella valutazione di un bambino con bassa statura devono essere prese in considerazione un gran numero di patologie e, in una rilevante percentuale di casi, non si riesce a porre una diagnosi definitiva, pertanto il bambino viene definito affetto da bassa statura idiopatica.

Data l'importanza dell'argomento, è stato realizzato un "Consensus Mee-

## GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH IDIOPATHIC SHORT STATURE

(*Medico e Bambino* 2008;27:626-633)

### Key words

Idiopathic short stature (ISS), Children, GH, IGF-1

### Summary

ISS is defined auxologically by a height below  $-2$  SDS without findings of disease after a complete evaluation by a pediatric endocrinologist (including bone age X-ray, thyroid function, karyotype for girls, and measurements of IGF-I and stimulated growth hormone levels). This definition includes children with "constitutional delay of growth and puberty (CDGP)" and "familial short stature". According to experts the height criteria to assess therapy vary between  $-2$  and  $-3$  SDS. Oxandrolone and low dose testosterone therapy promote the short-term acceleration of growth with, generally, no decrease in adult height potential, and low dose testosterone is the appropriate therapy for males with mild short stature ( $> -2.5$  SDS) and CDGP. GnRH analogue monotherapy is not recommended in children with ISS. Aromatase inhibition increases predicted adult height in males with ISS, but adult height data are not available. This therapy is currently not recommended for females. Psychological counselling is worthwhile to consider instead of or as an adjunct to hormone treatment. The shorter the child, the more consideration should be given to treatment with GH. Responses are highly variable and depend on dose, length of therapy and other, but presently unknown, factors. IGF-I levels may be helpful in assessing compliance and GH sensitivity. If height prediction is below  $-2$  SDS at the time of pubertal onset in either sex, the addition of GnRH analogues may be considered. GH therapy for children with ISS has a similar safety profile to other GH indications.

ting" tenutosi a Santa Monica, California, nell'ottobre 2007, condiviso da esperti delle più importanti Società che si occupano di Endocrinologia Pediatrica: la *European Society of Pediat-*

*ric Endocrinology* (ESPE), la *Growth Hormone Research Society* (GRS) e la *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) allo scopo di rivedere le evidenze scientifiche esistenti

sulla valutazione e sulla gestione del bambino con bassa statura idiopatica.

I principali esperti sull'argomento, inclusi i rappresentanti delle Società Internazionali di Endocrinologia Pediatrica, sono stati invitati a partecipare alla creazione di un documento di Consenso.

I partecipanti, sulla base di un modello usato precedentemente per stilare un documento di consenso sulla diagnosi e sulla gestione del bambino e dell'adulto con deficit di ormone della crescita (GH), hanno redatto questo documento che integra le raccomandazioni per l'approccio nella pratica clinica al bambino con bassa statura idiopatica.

Il comitato organizzativo ha fornito ai partecipanti due bozze di documento: una inerente alla diagnosi, l'altra inerente alla gestione del bambino con bassa statura idiopatica. Questi due documenti hanno costituito la base per la discussione. La prima stesura del documento è stata poi revisionata accuratamente da tutti i partecipanti che, tramite una votazione, hanno raggiunto un accordo su ogni sezione del documento e hanno approvato la versione finale.

## DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Si definisce bassa statura idiopatica una condizione in cui l'altezza si colloca al di sotto di 2 deviazioni standard (DS) rispetto alla media per l'età, il sesso e l'etnia, in assenza di evidenti patologie sistemiche, endocrine, nutrizionali o anomalie cromosomiche.

I bambini con bassa statura idiopatica hanno un peso alla nascita adeguato all'età gestazionale e producono sufficienti quantità di GH. Circa il 60-80% di tutti i bambini di altezza inferiore alle 2 DS rientra nella definizione di bassa statura idiopatica. Questa definizione comprende i bambini precedentemente definiti con "bassa statura familiare" e "ritardo di crescita costituzionale".

I bambini con fenotipi dismorfici, displasie scheletriche, sindrome di Turner, piccoli per l'età gestazionale e quelli con patologie causa di bassa

statura (malattia celiaca, malattie infiammatorie intestinali, artrite cronica giovanile, deficit di ormone della crescita, ipotiroidismo, malattia di Cushing ecc.) non possono evidentemente rientrare nella definizione di bassa statura idiopatica.

## CLASSIFICAZIONE

La bassa statura idiopatica può essere suddivisa in sottoclassi sulla base di criteri auxologici.

La distinzione più importante è quella tra bambini con storia familiare di bassa statura, la cui altezza è nel range atteso sulla base del target di altezza dei genitori, e bambini bassi rispetto al target dei genitori.

L'altezza media dei genitori è generalmente calcolata con il metodo di Tanner (somma dell'altezza materna e dell'altezza paterna più o meno 6,5 cm, a seconda che il paziente sia maschio o femmina). Una predizione più accurata può essere ottenuta utilizzando la SDS altezza target corretta, che si calcola con la formula seguente:  $0,72 \times$  la media delle SD score per l'altezza della madre e del padre; il limite inferiore per l'altezza target è il parametro così calcolato  $-1,6$  SDS.

L'altezza finale raggiunta dai bambini con bassa statura idiopatica è, nella maggior parte dei casi, inferiore all'altezza target dei genitori.

La bassa statura idiopatica può essere inoltre classificata in base alla presenza di ritardo dell'età ossea. Questa classificazione può essere utile nella predizione dell'altezza finale, che sembra essere maggiore nei bambini con ritardata maturazione ossea.

Individui di bassa statura che non hanno storia familiare di bassa statura generalmente raggiungono un'altezza da adulti inferiore rispetto all'altezza target.

## VALUTAZIONE DEL BAMBINO CON BASSA STATURA

La valutazione clinica del bambino con bassa statura deve, ovviamente, includere un'attenta anamnesi e un ac-

curato esame obiettivo, che valuti le caratteristiche fenotipiche, le proporzioni corporee e lo stadio puberale. Particolare attenzione deve essere posta alla possibilità di consanguineità, all'età in cui i genitori hanno raggiunto la pubertà, e anche alla presenza di bassa statura nei parenti di primo e secondo grado. Il periodo perinatale deve essere indagato per la possibilità di alterazioni della crescita fetale o sofferenza perinatale; inoltre, è importante raccogliere informazioni pertinenti a patologie pregresse o a sintomi di malattie croniche, l'uso di farmaci, lo stato nutrizionale e lo sviluppo psicosociale e cognitivo (Box 1).

È necessario, inoltre, valutare la percezione del problema da parte del bambino e dei genitori.

Tutte le precedenti misurazioni della crescita devono essere riportate su un grafico. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) raccomanda di utilizzare le curve di crescita pubblicate recentemente per i bambini di età inferiore ai 5 anni. Per quanto riguarda i bambini più grandi, è preferibile utilizzare curve di crescita specifiche per l'etnia e per la Nazione (possibilmente Regione). Per i bambini adottati provenienti da Paesi in via di sviluppo si raccomanda di utilizzare, per la prima generazione, grafici specifici del continente di origine.

L'esame fisico deve valutare il grado di deficit di accrescimento e la proporzionalità, mediante la misurazione della statura da seduto, il rapporto tra segmento superiore e segmento inferiore del corpo, l'indice di massa corporea (*Body Mass Index* - BMI) e, nei bambini al di sotto dei 4 anni, la circonferenza cranica. Durante l'esame fisico è importante ricercare la presenza di aspetti dismorfici che possono indirizzare la diagnosi verso una sindrome e segni di patologie croniche o di endocrinopatie.

## TEST DI SCREENING E TEST DIAGNOSTICI INIZIALI

Nei pazienti in cui la storia clinica e l'esame fisico non indirizzano verso una diagnosi specifica, sono indicati

**Box 1 - VALUTAZIONE DEL BAMBINO  
CON BASSA STATURA IDIOPATICA**

**Anamnesi**

- Consanguineità
- Tempo di pubertà nei genitori
- Presenza di bassa statura nei parenti di primo e secondo grado
- Periodo perinatale (alterazioni della crescita fetale o sofferenza perinatale)
- Patologie pregresse o sintomi di malattie croniche
- Uso di farmaci
- Stato nutrizionale
- Sviluppo psicosociale e cognitivo

**Esame obiettivo**

- Misurazione della statura da seduto
- Rapporto tra segmento superiore e segmento inferiore del corpo
- Indice di massa corporea
- Circonferenza cranica (bambini al di sotto dei 4 anni)
- Presenza di aspetti dismorfici

**Test di screening e test diagnostici iniziali**

- Esami di laboratorio di screening (esame emocromocitometrico completo, VES, creatinina, elettroliti, fosfatasi alcalina, albumina, TSH, FT4, IGF-I e screening per la malattia celiaca)
- Cariotipo (nelle bambine con bassa statura apparentemente senza causa e nei bambini con bassa statura associata ad anomalie dei genitali)
- Radiografia per la determinazione dell'età ossea
- Indagini specifiche dell'apparato scheletrico (nei bambini con displasia scheletrica e con anomalie delle proporzioni corporee)

**Valutazione dell'asse GH-IGF-I**

- Dosaggio del GH dopo stimolo (nei bambini con storia clinica ed esame fisico compatibili con deficit di GH e in quelli con bassa velocità di crescita o bassi livelli di IGF-I)
- Dosaggio dell'IGF-I
- Dosaggio dell'IGFBP-3 (bambini di età inferiore ai 3 anni)
- RMN della regione ipotalamo-ipofisaria (bambini con deficit di GH o nel sospetto di una lesione intracranica)
- Studio di geni specifici (nel sospetto di sindromi genetiche associate a bassa statura)

esami di laboratorio di screening, che comprendono esame emocromocitometrico completo, VES, creatinina, elettroliti, fosfatasi alcalina, albumina, TSH, FT4, IGF-I e lo screening per la malattia celiaca. Nelle bambine con bassa statura apparentemente senza causa e nei bambini con bassa statura associata ad anomalie dei genitali, è indicata l'esecuzione del cariotipo.

È utile richiedere anche una radiografia per la determinazione della maturazione scheletrica (età ossea), sia perché consente una stima del potenziale di crescita residuo sia perché può fornire informazioni utili per agevolare la diagnosi. Indagini specifiche dell'apparato scheletrico, valutate da un esperto, possono essere riservate ai bambini con displasia scheletrica e ai bambini con anomalie delle proporzioni corporee.

**VALUTAZIONE DELL'ASSE GH-IGF-I**

Per porre diagnosi di bassa statura idiopatica deve essere escluso il deficit di GH. Ciò comporta un'attenta valutazione clinica e laboratoristica. Il dosaggio del GH dopo stimolo è indicato nei bambini con storia clinica ed esame fisico compatibili con deficit di GH e in quelli con bassa velocità di crescita o bassi livelli di IGF-I. La maggior parte degli esperti è concorde nell'affermare che i bambini di bassa statura, con normale velocità di crescita, normale età ossea e normali livelli di IGF-I, non necessitano del dosaggio del GH dopo stimolo. Tuttavia, una minoranza di esperti raccomanda di eseguire il test da stimolo indipendentemente dai valori di IGF-I. In un bambino con criteri clinici di deficit di GH, il test si considera positivo

se il GH dopo stimolo è inferiore a 10 ng/ml.

La valutazione della secrezione spontanea del GH (notturna o il profilo delle 24 ore) non è raccomandata, mentre è fortemente raccomandato il dosaggio dell'IGF-I. Il dosaggio dell'IGFBP-3 è utile nei bambini di età inferiore ai 3 anni.

Per utilizzare adeguatamente nella pratica clinica il dosaggio del GH e dell'IGF-I è necessario disporre di tecniche di misurazione attendibili. Infatti, è noto che esiste un'ampia variabilità nei valori del GH e dell'IGF-I e nella loro interpretazione.

La RMN della regione ipotalamo-ipofisaria deve essere eseguita nei bambini con deficit di GH o nel sospetto di una lesione intracranica. Se è stata fatta diagnosi di bassa statura idiopatica, non è necessario eseguire RMN della regione ipotalamo-ipofisaria.

Sebbene sia ormai noto che i bambini affetti da bassa statura idiopatica presentano una variabile sensibilità al GH, il test di generazione dell'IGF-I non è raccomandato di routine, in quanto rileva i casi di grave insensibilità al GH, ma non le forme lievi.

**TEST GENETICI**

Nel sospetto di sindromi genetiche associate a bassa statura (come ad esempio la sindrome di Noonan o la sindrome di insensibilità al GH) è indicato lo studio dei geni interessati. Esistono motori di ricerca e siti internet ([www.genetests.org](http://www.genetests.org)) che indicano i laboratori che effettuano i test genetici. Non è raccomandato di routine lo studio del gene SHOX, sebbene esso debba essere eseguito in bambini in cui si sospetta un'aploinsufficienza del gene SHOX.

**CONSEGUENZE PSICOSOCIALI  
DELLA BASSA STATURA IDIOPATICA**

Sulla base dei dati attualmente disponibili, è difficile valutare il ruolo della bassa statura sull'adattamento psicosociale. La bassa statura può costituire un fattore di rischio per pro-

blematiche psicosociali, quali immaturità sociale, infantilismo, bassa autostima e bullismo. Tuttavia non sono state documentate vere psicopatologie. Le differenze individuali nell'accettazione della bassa statura possono dipendere dall'atteggiamento dei genitori e dall'ambiente in cui il bambino vive.

### **PRINCIPI ETICI NELLA GESTIONE DEL BAMBINO CON BASSA STATURA IDIOPATICA**

La gestione dei bambini con bassa statura idiopatica dovrebbe essere affidata al pediatra con documentata esperienza in endocrinologia. La tutela dell'interesse del bambino è il principale obiettivo da raggiungere. È importante far comprendere che l'aumento della statura non è necessariamente associato a un miglioramento della qualità della vita. La decisione di intraprendere il trattamento deve essere quindi valutata considerando i rischi, i benefici e i trattamenti alternativi.

È necessaria una valutazione continua sia dell'efficacia e della sicurezza del trattamento, che della possibilità di modificare la terapia o di interromperla quando la risposta in termini di crescita è scarsa. Il primo obiettivo del trattamento è il raggiungimento di una normale altezza da adulto. Un obiettivo secondario è quello di raggiungere un'altezza normale durante l'infanzia.

Il medico ha il compito di informare la famiglia in modo onesto e realistico circa i risultati della terapia per quanto riguarda il guadagno di altezza e la variabilità del risultato clinico.

### **CRITERI PER IL TRATTAMENTO NEI BAMBINI CON BASSA STATURA IDIOPATICA**

#### **Criteri auxologici**

Negli Stati Uniti e in altre 7 nazioni è approvato l'utilizzo del GH nel trattamento della bassa statura idiopatica nei bambini con altezza inferiore a -2,25 SDS. Secondo gli esperti che

hanno partecipato a questo Consenso, possono essere trattati bambini di altezza tra -2 e -3 SDS. L'età migliore per iniziare il trattamento è 5 anni.

#### **Criteri biochimici**

Non esistono parametri biochimici per valutare l'opportunità di intraprendere il trattamento.

#### **Criteri psicologici**

L'intervento terapeutico in genere non è indicato nel bambino che accetta la bassa statura; il medico deve valutare la necessità di un intervento farmacologico o di supporto psicologico nel bambino che non accetta la bassa statura.

I benefici psicologici della terapia con GH nei bambini con bassa statura idiopatica non sono stati ancora dimostrati.

### **IL RUOLO DEI TRATTAMENTI ALTERNATIVI AL GH**

#### **Steroidi anabolizzanti**

Diversi studi hanno evidenziato che l'oxandrolone aumenta la velocità di crescita a breve termine, ma non aumenta l'altezza finale predetta o misurata. Il testosterone a basse dosi determina accelerazione della crescita lineare a breve tempo, senza provocare avanzamento dell'età ossea o diminuzione del potenziale di altezza. Mentre entrambi questi farmaci possono essere utilizzati nelle bambine con ritardo costituzionale con moderata bassa statura (> -2,5 SDS), il testosterone rappresenta il trattamento più appropriato per i bambini con ritardo costituzionale. L'oxandrolone ha il vantaggio di poter essere somministrato per via orale, ma lo svantaggio di essere debolmente androgenico e di poter essere epatotossico.

#### **IGF-I**

Negli Stati Uniti e in Europa l'uso dell'IGF-I è approvato per il deficit di IGF-I con normale (o aumentata) secrezione di GH (insensibilità al GH). Nei bambini con bassa statura idiopa-

tica che non rispondono al trattamento con GH, l'uso dell'IGF-I rappresenta un'alternativa teorica, in quanto mancano studi riguardanti l'utilità e la sicurezza dell'utilizzo dell'IGF-I in questa popolazione.

#### **Analoghi del GnRH**

La monoterapia con analoghi del GnRH determina, in entrambi i sessi, uno scarso e variabile effetto sulla statura finale, pertanto, in generale, non è raccomandata. Preoccupazioni sono state poste sui potenziali effetti collaterali degli analoghi del GnRH sulla densità minerale ossea e sugli effetti psicologici di rimandare la pubertà. La terapia combinata con analoghi del GnRH e GH, comunque, ha un possibile valore se l'analogo del GnRH è utilizzato per almeno 3 anni.

#### **Inibitori dell'aromatasi**

L'inibizione dell'aromatasi, bloccando la produzione di estrogeni, può facilitare la crescita e ritardare l'avanzamento dell'età ossea. Nei maschi con bassa statura idiopatica è stato osservato un aumento dell'altezza predetta, ma non ci sono ancora dati disponibili sull'altezza finale. Nelle femmine, questo trattamento non è indicato. Il trattamento combinato con GH e inibitori dell'aromatasi per almeno 2 anni sembra rallentare l'accelerazione dell'età ossea e aumentare l'altezza predetta finale.

#### **Consulto psicologico**

Interventi psicologici per supportare l'accettazione della bassa statura sono utili sia nel caso si decida di non effettuare il trattamento sia durante la terapia.

Nessun dato è stato segnalato circa gli effetti di tali interventi.

### **ESISTONO TERAPIE SPECIFICHE PER I DIFFERENTI SOTTOTIPI?**

Nei maschi con ritardo di crescita costituzionale, nei quali c'è un ritardo della pubertà e dell'età ossea con altezza inferiore a -2,5 SDS, è indicato l'uso del testosterone. Nelle femmine

con pubertà ritardata la somministrazione di basse dosi di estrogeni rappresenta un'opzione teorica, in quanto, al momento, non esistono evidenze riguardo il loro utilizzo. Nei bambini con bassa statura idiopatica con incerta diagnosi di ritardo costituzionale, il trattamento con GH dovrebbe essere preso in considerazione.

### IL RUOLO DELL'ALTEZZA PREDETTA DA ADULTO NELLA DECISIONE DI INTRAPRENDERE IL TRATTAMENTO CON GH

L'altezza predetta, la storia puberale familiare e l'altezza target dei genitori possono fornire un aiuto nella decisione di intraprendere il trattamento con GH.

Uno studio longitudinale condotto su bambini con bassa statura idiopatica ha evidenziato che il ritardo dell'età ossea influenza l'altezza predetta. I bambini che hanno partecipato a questo studio, con età ossea ritardata di circa 2 anni, hanno raggiunto un'altezza finale vicina alla altezza predetta; i bambini che non presentavano ritardo dell'età ossea hanno raggiunto un'altezza finale sostanzialmente superiore alla predetta, mentre i bambini con età ossea ritardata di più di due anni hanno raggiunto un'altezza finale inferiore alla predetta.

### RUOLO DELL'ALTEZZA ATTUALE NELLA DECISIONE DI INTRAPRENDERE IL TRATTAMENTO CON GH

Più grave è la bassa statura, più verosimile è che il bambino possa usufruire del trattamento con GH. La FDA ha approvato l'utilizzo del GH nel trattamento della bassa statura idiopatica negli Stati Uniti e in altre 7 nazioni, in presenza di un'altezza inferiore a -2,25 SDS; in altri continenti sono stati proposti limiti inferiori.

Secondo alcuni esperti, i bambini con altezza inferiore a -2 SDS, con più di 2 DS al di sotto del target zone dei genitori e/o un'altezza predetta al di sotto di -2 SDS potrebbero essere trattati con GH.

### DEFINIZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

I parametri auxologici che indicano una buona risposta al trattamento dopo il primo anno comprendono un delta SDS dell'altezza superiore a 0,3-0,5, un incremento della velocità di crescita nel primo anno superiore a 3 cm per anno o una SDS della velocità di crescita superiore a +1. Un importante parametro è rappresentato dal ripristino di un'altezza più vicino alla norma durante l'infanzia. Modelli matematici possono essere utilizzati per valutare la risposta al trattamento con la dose scelta (Box 2).

#### Aspetti biochimici

Il dosaggio seriale dell'IGF-I in corso di terapia è utile per valutare l'efficacia, la sicurezza e la compliance; inoltre, si è rilevato utile per modificare la dose di GH.

Nessun altro test biochimico si è rivelato altrettanto utile.

#### Aspetti psicologici

Un aspetto importante del trattamento con GH è il miglioramento della qualità di vita. Esistono questionari da somministrare al paziente per valutare il miglioramento della qualità di vita, ma il loro utilizzo non è raccomandato nella pratica clinica, ma solo per studi clinici.

### VALUTAZIONE DEI RISULTATI DEL TRATTAMENTO CON GH

I risultati a breve termine della terapia vengono valutati mediante la variazione dell'altezza SDS, ma anche la velocità di crescita, la velocità di crescita SDS e la variazione della velocità di crescita (cm/anno o SDS) possono avere un'utilità talvolta anche superiore se interpretati in base alla storia clinica. I parametri auxologici da considerare per valutare l'efficacia della terapia includono l'altezza SDS da adulto, l'altezza SDS da adulto meno l'altezza

#### Box 2 - TRATTAMENTO CON GH NEL BAMBINO CON BASSA STATURA IDIOPATICA

##### Criteri per il trattamento

*Criteri auxologici:* altezza inferiore a -2,25 SDS. Secondo gli esperti che hanno partecipato a questo Consenso, possono essere trattati bambini di altezza tra -2 e -3 SDS.

*Criteri biochimici:* non esistono parametri biochimici per valutare l'opportunità di intraprendere il trattamento.

*Criteri psicologici:* bambino che non accetta la bassa statura.

##### Definizione della risposta al trattamento

- delta SDS dell'altezza superiore a 0,3-0,5
- incremento della velocità di crescita nel primo anno superiore a 3 cm per anno
- SDS della velocità di crescita superiore a +1

##### Durata del trattamento con GH

Il trattamento con GH può essere interrotto:

- al raggiungimento dell'altezza definitiva (velocità di crescita inferiore a 2 cm per anno, e/o età ossea superiore a 16 anni nei maschi e a 14 anni nelle femmine)
- al raggiungimento di una statura nel range di normalità (superiore a -2 SDS) o al raggiungimento di un altro limite per quella popolazione (10° percentile in Australia o 50° percentile altrove)
- quando il paziente e la sua famiglia sono soddisfatti dei risultati ottenuti
- quando il bambino voglia interromperlo per qualsiasi altra ragione

##### Dosaggio terapeutico

- La dose di GH è stabilita in base al peso corporeo.
- La FDA approva l'utilizzo del GH nel trattamento della bassa statura idiopatica alla dose di 0,3-0,37 mg/kg/settimana.
- La dose massima utilizzabile è 70 µg/kg/die.
- Il dosaggio dell'IGF-I può essere d'aiuto per valutare la compliance al trattamento e la sensibilità al GH.

**TRATTAMENTI ALTERNATIVI AL GH**

Trattamenti	Commenti
<i>Steroidi anabolizzanti</i>	L'oxandrolone aumenta la velocità di crescita a breve termine, ma non aumenta l'altezza finale predetta o misurata. Il testosterone a basse dosi determina accelerazione della crescita lineare a breve tempo, senza provocare avanzamento dell'età ossea o diminuzione del potenziale di altezza.
<i>IGF-I</i>	Negli Stati Uniti e in Europa l'uso dell'IGF-I è approvato per il deficit di IGF-I, associato a insensibilità al GH. Nei bambini con bassa statura idiopatica che non rispondono al trattamento con GH, l'uso dell'IGF-I rappresenta un'alternativa teorica.
<i>Analoghi del GnRH</i>	La monoterapia con analoghi del GnRH determina, in entrambi i sessi, uno scarso e variabile effetto sulla statura finale: pertanto, in generale, non è raccomandata. La terapia combinata con analoghi del GnRH e GH ha un possibile valore se l'analogo del GnRH è utilizzato per almeno 3 anni.
<i>Inibitori dell'aromatasi</i>	L'inibizione dell'aromatasi, bloccando la produzione di estrogeni, può facilitare la crescita e ritardare l'avanzamento dell'età ossea. Nei maschi con bassa statura idiopatica è stato osservato un aumento dell'altezza predetta, ma non ci sono ancora dati disponibili sull'altezza finale. Nelle femmine questa terapia non è indicata.
<i>Consulta psicologica</i>	Interventi psicologici per supportare l'accettazione della bassa statura sono utili, sia nel caso si decida di non effettuare il trattamento sia durante la terapia.

Tabella 1

SDS all'inizio della terapia con GH, l'altezza da adulto meno l'altezza predetta e l'altezza da adulto meno l'altezza target. I risultati a lungo termine sugli aspetti psicologici e metabolici dovrebbero essere valutati in registri specifici per questi pazienti.

**I RISULTATI DEL TRATTAMENTO CON GH IN BAMBINI CON BASSA STATURA IDIOPATICA**

Il trattamento con GH (durata media 4-5 anni) determina un aumento della statura definitiva di 3,5-7,5 cm, comparata con l'altezza finale predetta all'inizio del trattamento o con l'altezza di un gruppo di controllo che non ha effettuato il trattamento o a cui è stato somministrato un placebo.

La risposta alla terapia è variabile e dose dipendente. Alcuni Autori hanno evidenziato che alte dosi di GH (superiori a 53 µg/kg/die) possono determinare un aumento dell'età ossea e l'anticipo della pubertà, ma ciò non è stato confermato da altri studi.

La risposta alla terapia con GH è influenzata da molti fattori. I bambini più

piccoli di età che presentano una bassa statura rispetto all'altezza target e ricevono alte dosi di GH rispondono meglio alla terapia. L'altezza finale è correlata negativamente all'età all'inizio del trattamento e positivamente all'altezza media dei genitori, alla statura all'inizio del trattamento, all'età ossea e alla risposta al trattamento dopo il primo anno di terapia. Non ci sono ancora studi a lungo termine che valutino l'importanza di parametri biochimici nel valutare gli effetti del trattamento. Tuttavia, i dati finora disponibili suggeriscono che l'aumento dell'IGF-I correla con l'aumento della statura a breve termine.

**CONTROLLI DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DEL TRATTAMENTO CON GH NEI BAMBINI AFFETTI DA BASSA STATURA IDIOPATICA**

I bambini in trattamento con GH devono effettuare controlli clinici ogni 3-6 mesi, per valutare l'altezza, il peso, lo sviluppo puberale e la comparsa di effetti collaterali. Durante il follow-up possono essere effettuati controlli per

la scoliosi, l'ipertrofia tonsillare, il papilledema, la lussazione della testa del femore. Dopo un anno di terapia si raccomanda di valutare la risposta al trattamento mediante la determinazione della SDS della velocità di crescita e la variazione della SDS altezza. Periodicamente è indicato il controllo dell'età ossea e dello stadio puberale, per determinare la necessità di modificare la cronologia della pubertà.

I livelli di IGF-I possono essere d'aiuto per modificare il dosaggio del GH, ma il significato di elevati valori di IGF-I rimane incerto. Non sono mai stati riportati casi di iperglicemia nei bambini con bassa statura idiopatica trattati con GH, tuttavia rimane controversa la necessità di periodici controlli del metabolismo glucidico.

**MODIFICAZIONE DEL DOSAGGIO TERAPEUTICO**

La dose di GH è stabilita in base al peso corporeo. Se la risposta alla terapia è inadeguata, è possibile aumentare la dose. Non sono disponibili dati definitivi riguardanti la sicurezza a lungo termine di dosi di GH superiori a 50 µg/kg/die nel trattamento dei bambini con bassa statura idiopatica. La dose massima utilizzabile è 70 µg/kg/die. Negli Stati Uniti la FDA approva per il trattamento della bassa statura idiopatica l'utilizzo del GH alla dose di 0,3-0,37 mg/kg/settimana.

Il dosaggio dell'IGF-I può essere d'aiuto per valutare la compliance al trattamento e la sensibilità al GH; in presenza di livelli elevati di IGF-I (> 2,5 SDS) si può considerare la possibilità di ridurre la dose di GH. Recenti studi hanno dimostrato che l'utilizzo dei valori di IGF-I per la modificazione della dose è correlato a un aumento della statura a breve termine, tuttavia non vi sono studi a lungo termine.

**CONSIDERAZIONI CIRCA L'INTRODUZIONE DI MODULATORI DELLA PUBERTÀ**

Se al tempo della pubertà l'altezza predetta è inferiore a -2,0 SDS, può es-

sere opportuno introdurre analoghi del GnRH, ma solo in Centri con esperienza nel settore. Nei maschi una possibile alternativa può essere l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi. Tuttavia non sono disponibili dati sugli effetti a lungo termine di questi trattamenti. Nelle femmine non è raccomandato l'utilizzo degli inibitori delle aromatasi (Tabella I).

### DURATA DEL TRATTAMENTO CON GH

Esistono due scuole di pensiero sulla durata del trattamento. Secondo alcuni Autori il trattamento con GH può essere interrotto quando si è quasi raggiunta l'altezza definitiva (velocità di crescita inferiore a 2 cm per anno, e/o età ossea superiore a 16 anni nei maschi e a 14 anni nelle femmine). Secondo altri, il trattamento può essere interrotto quando si raggiunge una statura nel range di normalità (superiore a -2 SDS) o un altro limite per quella popolazione (10° percentile in Australia o 50° percentile altrove). Inoltre, il trattamento può essere interrotto quando il paziente e la sua famiglia sono soddisfatti dei risultati ottenuti, o quando il bambino voglia interromperlo per qualsiasi altra ragione.

### POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CON GH

I possibili effetti collaterali associati alla terapia con GH nei bambini con bassa statura idiopatica non differiscono da quelli che possono verificarsi nell'utilizzo della terapia con GH per altre cause. Tuttavia, la frequenza è inferiore. Non sono stati documentati effetti collaterali a lungo termine. Si raccomandano controlli periodici al termine della terapia per documentare la prevalenza di cancro ed effetti collaterali metabolici.

### ANALISI COSTO-BENEFICIO

Sono noti l'incremento medio di statura e il costo del trattamento (cir-

ca 10.000-20.000 dollari [7000-14.000 euro]/cm), mentre sono incerti i benefici a breve e a lungo termine per il singolo individuo e per la società. In particolare, non è noto se e come l'aumento della statura sia correlato al miglioramento della qualità della vita. Pertanto, il trattamento con GH nei bambini con bassa statura idiopatica dovrebbe essere inserito nel contesto del budget del Sistema Sanitario Nazionale.

### LA DEFINIZIONE DI NON RISPOSTA AL TRATTAMENTO

I risultati attesi dal trattamento della bassa statura idiopatica consistono nell'incremento dell'altezza SDS e nell'aumento della velocità di crescita, a cui consegue un aumento della statura finale. I criteri per definire una scarsa risposta al trattamento nel primo anno di terapia includono la SDS della velocità di crescita inferiore a +1 oppure variazioni dell'altezza SDS inferiori a 0,3-0,5, in rapporto all'età.

Inoltre, nuovi strumenti per stabilire il fallimento terapeutico sono rappresentati da modelli più precisi di predizione della statura definitiva e da grafici specifici per l'età e per il sesso su cui valutare la risposta al trattamento in termini di crescita.

In caso di risposta insoddisfacente alla terapia, la dose di GH può essere aumentata. Il dosaggio dell'IGF-I può essere utile per valutare la compliance e la sensibilità al GH. Nel caso in cui la risposta alla terapia ad alte dosi sia insoddisfacente dopo 1-2 anni, si può considerare di interrompere la terapia e dovrebbero essere presi in considerazione trattamenti alternativi.

### PROSPETTIVE FUTURE

Sono necessari ulteriori studi per migliorare la gestione del bambino con bassa statura idiopatica. In primo luogo occorre perfezionare gli strumenti diagnostici e di valutazione della risposta alla terapia.

La ricerca deve includere la genetica molecolare, la proteomica, la farma-

### MESSAGGI CHIAVE

□ Esami di laboratorio di screening sono indicati nei bambini con bassa statura in cui la storia clinica e l'esame fisico non indirizzano verso una diagnosi specifica; l'esecuzione del cariotipo è indicata nelle bambine con bassa statura apparentemente senza causa e nei bambini con bassa statura associata ad anomalie dei genitali.

□ È approvato l'utilizzo del GH nel trattamento della bassa statura idiopatica nei bambini con altezza inferiore a -2,25 SDS. Secondo gli esperti che hanno partecipato a questo Consenso, possono essere trattati bambini di altezza tra -2 e -3 SDS. L'età migliore per iniziare il trattamento è 5 anni.

□ Il trattamento con GH (durata media 4-5 anni) determina, nel bambino con bassa statura idiopatica, un aumento della statura definitiva di 3,5-7,5 cm, in confronto con l'altezza finale predetta all'inizio del trattamento. La dose massima utilizzabile è 70 µg/kg/die.

□ Analoghi del GnRH possono essere associati alla terapia con GH, ma l'analogo deve essere utilizzato per almeno 3 anni.

□ I possibili effetti collaterali associati alla terapia con GH nei bambini con bassa statura idiopatica non differiscono da quelli che possono verificarsi nell'utilizzo della terapia con GH per altre cause. Tuttavia, la frequenza è inferiore.

□ L'oxandrolone e basse dosi di testosterone aumentano la velocità di crescita a breve termine, senza diminuzione del potenziale di altezza. Questi farmaci possono essere utilizzati in bambini con moderata bassa statura (> -2,5 SDS).

cogenomica, lo studio di metodi più idonei per la valutazione del GH e dell'IGF-I e di più accurati modelli di predizione. Un altro campo di ricerca da sviluppare è rappresentato dallo studio degli strumenti di intervento psicosociale. Inoltre, sono necessari ulteriori studi controllati sull'utilizzo di nuovi farmaci e sull'uso combinato del GH con analoghi del GnRH, con inibitori dell'aromatasi o con IGF-I.

## CONCLUSIONI

La bassa statura idiopatica è una condizione di frequente riscontro nella pratica clinica del pediatra e del pediatra endocrinologo. In seguito a una valutazione clinica adeguata, è possibile prendere in considerazione la possibilità di diversi interventi terapeutici. Ulteriori studi clinici sono tuttavia necessari per migliorare la gestione di questi bambini e per assicurare la sicurezza e l'efficacia della terapia.

### Indirizzo per corrispondenza:

Francesco Chiarelli  
e-mail: [chiarell@unich.it](mailto:chiarell@unich.it)

### Bibliografia di riferimento

- Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004440.
- Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of IGF-based dosing on the efficacy of GH therapy in children: results of a randomized concentration-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2480-6.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
- 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.
- Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:230-40.
- Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol* 2006;64:510-3.
- Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340:502-7.
- Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly & Co. Growth Hormone Collaborative Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-8.
- Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5188-96.
- Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al.; KIGS International Board. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68:53-62.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-13.
- Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4873-8.
- van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1402-8.
- Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr* 2007;96:715-9.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Saenger PH, Savage MO, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.
- Wit JM, Reiter E, Ross JL, et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:111-35.
- Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146:45-53.