

Problematiche relative ai criteri auxologici nella diagnosi di bassa statura da deficit di GH e prescrizione dell'ormone della crescita ricombinante

Giulio Gilli¹, Lodovico Benso², Lorenzo Pradelli³

Abstract

Recombinant growth hormone (rGH) administration is a cornerstone in the treatment of short stature secondary to GH deficit. Since its introduction in the 80s, the population of short patients with an indication to rGH therapy has clearly broadened, probably because of increased awareness by patients and physicians.

Since rGH therapy is demanding for patients and expensive, the Italian National Health Service, like other third payers and regulatory authorities, regulates its prescription according to criteria listed in the Nota AIFA 39.

This paper illustrates pitfalls and difficulties paediatricians may encounter when assessing short stature patients in order to decide upon the opportunity and possibility to initiate rGH therapy through the exposition of four emblematic, though hypothetical, clinical histories. In the discussion, the Authors highlight some of the most critical points in the formulation of the Nota 39, among which are the lack of clear reference values, neglecting of parental height targets and therapeutic responses, as well as some omissions in methodology specifications.

Keywords: Auxology, GH-dependent short stature, Nota AIFA 39

Auxological criteria for the diagnosis of GH-dependent short stature and prescription of rGH: problems and pitfalls. CMI 2007; 1(4): 165-170

CASO CLINICO 1

G.A. è un bambino di 7,0¹ anni d'età che i genitori portano all'ambulatorio di auxologia per un problema di bassa statura. Già all'asilo il bambino era più piccolo dei suoi compagni, e negli anni successivi la differenza con i coetanei è diventata sempre più evidente. Il fratellino, più giovane di due anni, è già quasi più alto del fratello maggiore. In famiglia non vi sono altre persone piccole e i genitori sono di statura media (padre 175 cm, madre 165 cm). Su consiglio del pediatra di famiglia, i genitori, qualche settimana prima, hanno portato il bambino

a una visita specialistica in un ambulatorio di endocrinologia pediatrica. Alla visita non era stato riscontrato alcunché di patologico, all'infuori del notevole deficit staturale (secondo le carte di riferimento di Tanner [1], circa 15 cm al di sotto della media delle stature dei bambini maschi della stessa età). A parte una valutazione dell'età scheletrica, che ha dimostrato un modesto ritardo (un anno rispetto all'età anagrafica), il medico ha preferito rinviare eventuali approfondimenti diagnostici a un controllo successivo (dopo 6-12 mesi). Infatti, come ha spiegato ai genitori, il deficit staturale del bambino non è tale da giustificare, al momento, l'impiego di test farmacologici per accertare un eventuale deficit di ormone della crescita. La statura è sì molto al di sotto del terzo centile, ossia del centile che, per convenzione, fissa il limite

1 In questo lavoro, l'età è sempre espressa in anni decimali: 6,5 anni corrispondono a sei anni e sei mesi

¹ International Association for Human Auxology, Torino

² SCU di Auxologia, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

³ Advanced Research, Torino

Corresponding author
Prof. Giulio Gilli
giulio.gilli@unito.it

Nota AIFA 39. Criteri per la prescrivibilità a carico del SSN del rGH per soggetti in età evolutiva con bassa statura da deficit di GH [2]

I:

- statura < - 3 DS oppure statura < - 2 DS e velocità di crescita/anno < - 1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità oppure
- velocità di crescita/anno < - 2 DS o < - 1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; 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 neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b

e

II:

- risposta di GH < 10 µg/l ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti oppure
- risposta di GH < 20 µg/l nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina oppure
- secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 µg/l in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IgF-1 < - 2 DS

inferiore della norma; ma, secondo le carte di riferimento, la statura si colloca a 2,8 DS (deviazioni standard) sotto la media. E per iniziare un trattamento con ormone della crescita – come prescrive la nota ministeriale AIFA 39 [2] – il deficit staturale deve essere di almeno 3 DS.

I genitori, insoddisfatti, portano il bambino a un controllo in un centro di auxologia. Qui l'esame obiettivo non dimostra elementi patologici; in particolare non si rilevano sproporzioni del corpo o note dismorfiche.

Anche gli esami di laboratorio intesi ad individuare una patologia d'organo danno esito normale. La statura rilevata è di 105,2 cm.

Secondo le tabelle di Tanner [1], la statura media dei bambini di pari età e sesso è pari a 120,5 cm con una DS di 5,45 cm: l'altezza del bambino corrisponde dunque ad uno scarto dalla media di 2,8 DS, ossia a un SDS (Standard Deviation Score) pari a - 2,8 $([105,2 - 120,5]/5,45 = - 2,81)$.

Tuttavia, secondo le recenti tabelle della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia

Relazione tra SD (Standard Deviation) e centili nella distribuzione normale

Molti pediatri sono abituati a consultare le distribuzioni delle stature riferendosi ai centili, piuttosto che alle SD. Per facilitare la conversione, riportiamo in Tabella i valori cumulativi corrispondenti a scarti espressi in termini di SD validi per la distribuzione normale. È così possibile calcolare il cosiddetto Standard Deviation Score (SDS*) che – rispetto ai centili – consente una valutazione più precisa del deficit staturale e delle sue variazioni durante la terapia. Ad esempio, un SDS di - 1,88 corrisponde al 3° centile.

$$*SDS = \frac{\text{statura rilevata} - \text{statura media per età e sesso}}{SD \text{ per età e sesso}}$$

SD	Valore cumulativo
- 3,5	0,02%
- 3	0,13%
- 2,5	0,62%
- 2,3	1%
- 2	2,3%
- 1,88	3%
- 1,64	5%

e Diabetologia Pediatrica) [3], la statura media dei bambini maschi all'età di 7,0 anni nel Centro-Nord Italia è di 124,1 cm e la DS è pari a 5,4 cm. L'altezza del bambino sarebbe dunque 3,5 DS sotto la media (SDS = - 3,5) e quindi con un deficit staturale sufficiente a prescrivere un trattamento con ormone della crescita, nel caso in cui i test farmacologici risultassero patologici.

Allora quali sono i valori di riferimento da utilizzare? La nota AIFA 39, purtroppo, non ne fa cenno.

CASO CLINICO 2

Bambino maschio di 9,0 anni, di statura pari a 123,0 cm. Secondo le curve di riferimento di Tanner, tale statura corrisponde pressappoco all'8° centile (SDS = - 1,4). Tuttavia, il padre è alto 180 cm (circa 80° centile, SDS = + 0,8) e la madre è alta 170 cm (circa 90° centile, SDS = + 1,3). Il bersaglio parentale, calcolato secondo la formula suggerita da Tanner [4], è di circa 181 cm, con un limite inferiore della zona bersaglio pari a circa 172 cm. Tuttavia, se il bambino dovesse, crescendo, mantenere la stessa distanza (- 1,4 DS) dalla media, la sua statura adulta non supererebbe 165 cm. Tale statura è ancora nei limiti della norma, ma certamente molto inferiore (3,5 DS) al bersaglio parentale.

Purtroppo la nota ministeriale non contempla casi del genere, in cui la statura del bambino è ancora "nella norma", ma certamente lontana da quanto ci si attenderebbe dal punto di vista genetico.

CASO CLINICO 3

P.S. è un bambino di 6,0 anni. Un anno fa, all'età di 5,0 anni, la sua statura era di 96,4 cm, che risultava in un SDS di - 2,5 secondo i dati di riferimento di Tanner. Secondo i criteri della nota 39, un tale deficit staturale, anche nel caso in cui i test farmacologici avessero dimostrato un'insufficiente produzione endogena di GH, non avrebbe consentito di prescrivere l'ormone della crescita. Secondo la nota, tuttavia, ciò sarebbe consentito nel caso in cui la velocità di crescita staturale annua, misurata dopo almeno 6 mesi, risultasse 1 DS o più al di sotto della media. Il bambino è stato quindi misurato all'età di 5,5 e di 6,0 anni. La sua statura misurata è stata rispettivamente di 99,0 cm

e di 101,6 cm. La velocità di crescita/anno è stata di 5,2 cm, e identica anche calcolando la velocità di entrambi i semestri.

Calcolata sull'intero anno, la velocità di crescita è 1,1 DS sotto la media. Infatti, secondo i dati di riferimento di Tanner, da noi adottati per questo esempio, un bambino maschio cresce in media - tra i 5,0 e i 6,0 anni - 6,3 cm, e la DS per tale periodo è 0,98 cm $[(5,2 - 6,3)/0,98 = - 1,1]$. La velocità di crescita soddisfa quindi i criteri della nota 39 e consente pertanto la prescrivibilità dell'ormone della crescita.

Purtroppo la nota non indica che, se la velocità di crescita viene calcolata annualizzando (ossia raddoppiando) la crescita durante 6 mesi (nel nostro caso, quella da 5,0 a 5,5 anni), la DS cambia, ed è molto maggiore (nel nostro caso 1,3 cm), e la prescrivibilità non sarebbe data. Nel primo semestre, infatti, lo SDS era di - 0,84 e il nostro paziente non poteva essere candidato alla terapia, mentre dopo altri sei mesi con la medesima velocità di crescita lo SDS è ora di - 1,12 e i requisiti sono soddisfatti. Sfortunatamente, né i software auxologici in circolazione, né la nota ministeriale tengono conto di queste nozioni.

CASO CLINICO 4

G.P. è un bambino che giunge alla nostra osservazione all'età di 9,5 anni. Si è recentemente trasferito da un'altra città, in cui era stato seguito dall'età di 3 anni in un re-

Età (aa)	Statura (cm)	SDS statura (secondo Tanner)	Velocità di crescita (cm/aa)	SDS velocità di crescita (secondo Tanner)
3	93,8	- 0,1		
4	99,0	- 0,6	5,2	- 1,8
5	104,2	- 0,9	5,2	- 1,4
6	109,1	- 1,1	4,9	- 1,4
7	114,0	- 1,2	4,9	- 1,1
8	118,5	- 1,3	4,5	- 1,4
9	123,1	- 1,4	4,6	- 1,1

parto di pediatria per un sospetto difetto di crescita staturale. Il diario consegnatoci dai genitori, riportante le diverse misurazioni, è riprodotto in Tabella I.

Come si può vedere, il deficit staturale del paziente aumenta progressivamente, a causa di una velocità di crescita costantemente ridotta. Tuttavia, poiché non ottemperava ai

Tabella I
Diario staturale

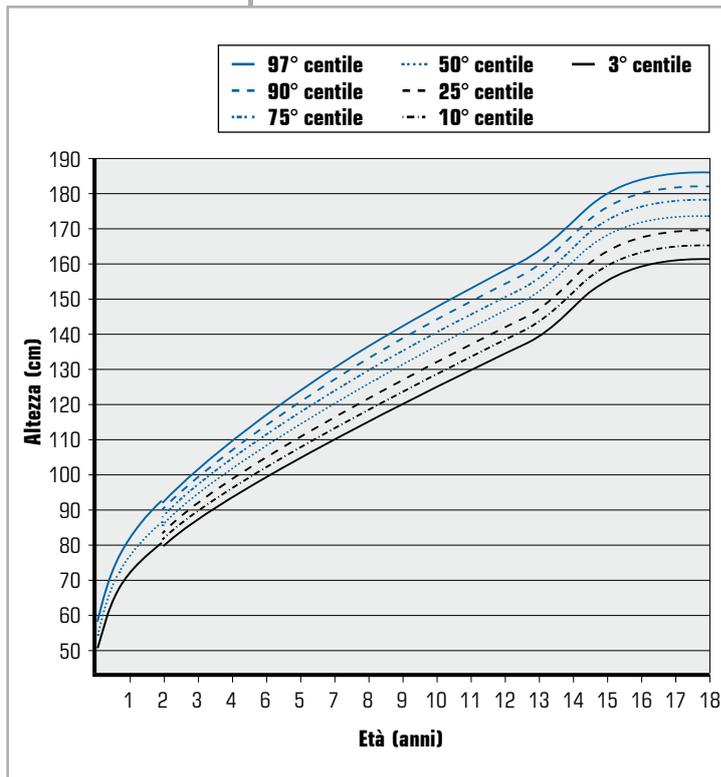


Figura 1
Curve di crescita.
Modificato da [1]

criteri auxologici di trattamento (vedi Box 1), il paziente è stato semplicemente seguito, senza peraltro eseguire i test, che invece, dato il costante allontanamento dalla media della sua statura, vengono prescritti per scrupolo prima della pubertà. Guarda caso, il picco di GH risulta di 6,2 ng/ml con arginina e di 7 ng/ml con clonidina, entrambi patologici. Si può trattare oppure no?

DISCUSSIONE

L'ormone della crescita ricombinante (rGH) rappresenta un presidio fondamentale nella cura delle basse stature dovute a carenza dell'ormone stesso. Come è noto, questo trattamento è impegnativo per i pazienti e comporta costi molto elevati.

Dalla sua introduzione a metà degli anni '80, le caratteristiche cliniche dei pazienti in trattamento sono cambiate: rispetto ai primi pazienti, quelli attuali hanno livelli relativamente maggiori di ormone circolante, un'età maggiore alla prima visita e genitori mediamente più alti. Harris suggerisce che alcuni dei pazienti trattati con rGH abbiano quindi un deficit di GH di minor gravità o addirittura dubbio [5]. In effetti, come rilevabile per molte altre malattie, nel caso della bassa statura patologica vale il paragone con l'iceberg: con la sensibilizzazione dei medi-

ci e delle famiglie e con la messa a punto di nuove tecniche diagnostiche, il numero di diagnosi tende ad aumentare col tempo.

Per evitare abusi o usi inappropriati, il **Servizio Sanitario Nazionale**, che si fa carico dei costi di codesta terapia, **ne regola la prescrivibilità** secondo criteri descritti nella nota AIFA 39. Gli ipotetici casi clinici presentati offrono lo spunto per discutere delle difficoltà che può incontrare nella pratica clinica il pediatra di fronte a un paziente con bassa statura, anche a causa di alcune improprietà e inesattezze della nota stessa.

Il deficit di ormone della crescita può essere causato da disfunzioni a livello ipotalamico, ipofisario o degli organi bersaglio, come il fegato, con conseguente difetto della produzione di somatomedine (IGF-1). Si distinguono forme organiche, causate da alterazioni anatomiche dell'ipotalamo o dell'ipofisi (su base malformativa o tumorale) o da cause fisiche (radiazioni) dimostrabili e forme idiopatiche, in cui non si rilevano alterazioni. Il deficit di GH può inoltre presentarsi come isolato o associato a deficit di produzione di altri ormoni ipofisari.

La **diagnosi di deficit di GH viene posta sulla base di criteri clinico-auxologici, laboratoristici e in base ai risultati della diagnostica per immagini**.

Per escludere la presenza di calcificazioni o di una neoplasia in un deficit di sospettata origine organica, è indicata la valutazione dell'ipofisi e della sella turcica mediante TAC o RMN, ma i risultati di queste indagini non sono determinanti ai fini della decisione sulla prescrizione di rGH, benché la nota AIFA li contempli: «malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH (ormone della crescita)».

I dati dell'accrescimento in altezza del singolo paziente vengono quindi riferiti a **carte di crescita** che riportano la distribuzione percentuale della statura (Figura 1) e/o della velocità di crescita staturale (Figura 2) in popolazioni di riferimento. Nella scelta di tali carte o tabelle, occorre valutare le possibili fonti di errore nella costruzione delle carte stesse, soprattutto riguardo al campionamento, alle tecniche di misurazione impiegate, alla elaborazione dei dati, alla possibile confusione tra reference e standard. Per un'ampia trattazione dell'argomento, rinviamo a un recente contributo di Cole [6].

Occorre inoltre evitare confusione tra carte trasversali e carte longitudinali. Le carte costruite su dati trasversali (ad es. quelle della SIEDP) sono utili strumenti di screening, ma, diversamente da quelle costruite su dati longitudinali (ad es. quelle di Tanner) non consentono di valutare la cinetica della crescita, per cui è possibile dover ricorrere a differenti "set" di carte, per esempio quelle della SIEDP come screening e quelle di Tanner per la velocità.

È poco coerente precisare dei criteri di definizione senza fornire parametri di riferimento, anche alla luce della ben nota differenza sia nei valori mediani, sia nelle distribuzioni dei dati che presentano le differenti curve di crescita. La nota 39 dovrebbe suggerire o prescrivere in base a quali carte debbano essere calcolati i *cut-off*, che sono la premessa per le successive indagini, poiché la mancanza di queste precisazioni implica che il valore del *cut-off* dipende dalla libera decisione di ogni operatore, come esemplificato dal primo caso clinico presentato. **È evidente che un tale modo di procedere è in chiaro contrasto con le finalità limitative della nota.**

La valutazione auxologica di un singolo soggetto rispetto alla popolazione è utile per individuare la maggior parte dei soggetti con possibile, o probabile, bassa statura patologica, ma non è sufficiente per identificarli tutti. Infatti, come esemplificato nel caso clinico 2, a livello clinico di singolo individuo, la statura deve sempre essere valutata anche in relazione al **bersaglio parentale** ("individualizzazione auxologica"), statura da calcolare secondo la formula di Tanner [4] o quella di Prader [7], ma ciò non viene preso in considerazione nella nota.

Altro criterio auxologico necessario ai fini della diagnosi di deficit di GH è la **velocità di crescita staturale**. Le curve di velocità di crescita si basano su misurazioni effettuate con intervalli annuali (Figura 2). Se si vuole, per ragioni pratiche, calcolare su base annua la velocità di crescita osservata in un intervallo più breve (ad esempio 6 mesi), bisogna tener conto del fatto che la dispersione dei valori, e quindi delle deviazioni standard, varia inversamente alla durata dell'intervallo tra le due misurazioni. E se, nelle fasi della crescita in cui la velocità è praticamente costante, si può ragionevolmente pensare che il valore medio di velocità calcolate sulla base di misurazioni ad intervalli semestrali sia praticamente sovrapponibile a quello calcolato sulla base di misurazioni annuali, tale assunto non è più accettabile nelle fasi

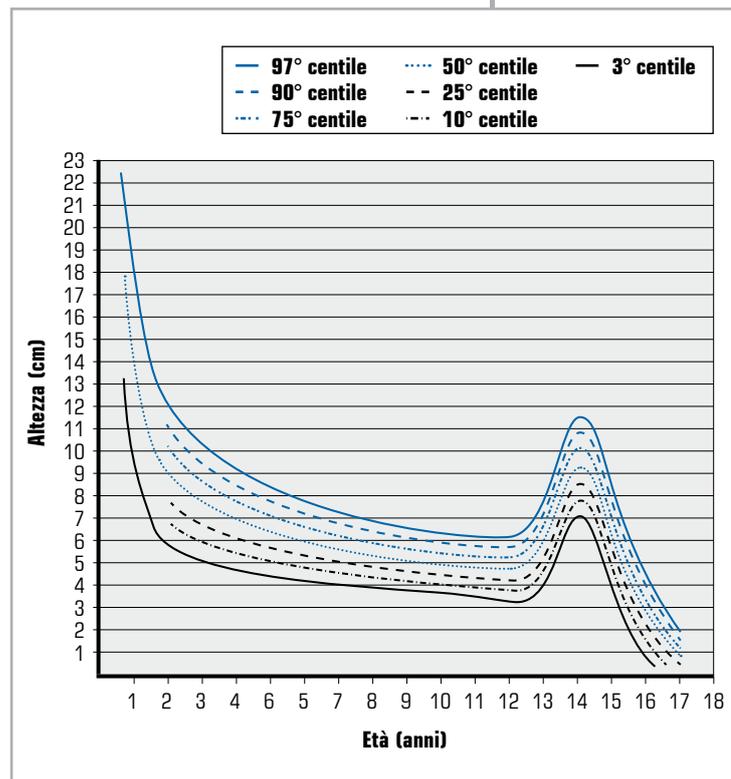


Figura 2
Curve di velocità di crescita. Modificato da [1]

di rapida accelerazione o decelerazione della velocità di crescita (prima infanzia, pubertà). Ne deriva che **velocità di crescita calcolate su base semestrale differiscono sempre da quelle su base annuale** per quanto riguarda le deviazioni standard e che, in particolari fasi della crescita, differiscono anche nel valore medio. La nota prescrive che la velocità di crescita venga «misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità». È importante che nella applicazione della nota si tenga conto di queste considerazioni.

Durante lo scatto puberale **qualsiasi discronia**, anche fisiologica, sia come anticipo sia come ritardo, **può condizionare la posizione delle misure sulle carte** di distanza e soprattutto su quelle di velocità, in modo tale da simulare false condizioni patologiche o false condizioni fisiologiche e i criteri proposti diventano dunque particolarmente difficili da applicare.

Dal punto di vista laboratoristico, il deficit di GH viene valutato mediante la determinazione della risposta del GH a stimoli farmacologici, come l'arginina, la levodopa o la clonidina. La definizione di normale secrezione di GH, tuttavia, pone ancora oggi notevoli problemi. Il test di provocazione è necessario, perché i livelli basali normali di GH, a eccezione del periodo che segue l'addormentamento, sono generalmente bassi o non dosabili e quindi non utili per indicare

un deficit ormonale; tuttavia il test non è fisiologico, è soggetto all'errore di laboratorio, è scarsamente riproducibile e non vi è generale accordo sui limiti di normalità.

Inoltre la risposta ai test da stimolo mostra una grande variabilità sia intra- sia interindividuale, e risposte falsamente positive vengono frequentemente osservate anche in soggetti normali, e viceversa.

I livelli dell'IgF-1 sono influenzati dallo stato nutrizionale e nemmeno il loro dosaggio è sufficientemente sensibile e specifico. L'IgF-BP3 dipende dall'età e dal GH. Nessun test da solo ha sufficiente accuratezza per consentire una diagnosi certa, in particolare in quelle forme al limite tra normale e patologico, tanto che le autorità regolatorie australiane, ad esempio, non comprendono criteri laboratoristici ai fini della prescrivibilità di rGH.

CONCLUSIONI

Nonostante le numerose improprietà, la nota AIFA 39 resta un importante riferimento per evitare il possibile abuso nella prescrizione di rGH. Tuttavia, per renderla più conforme alla realtà clinica e alle conoscenze scientifiche attuali sull'argomento, dovrebbe andare incontro a un'ampia revisione, che tenga conto anche della risposta al trattamento, compito peraltro difficile soprattutto quando esistono sovrapposizioni con lo scatto puberale.

I criteri auxologici appaiono comunque determinanti nella scelta e nella prescrizione della terapia, benché occorra non farsi condizionare dai modelli di "altismo" prevalenti nella nostra società, per non andare incontro a richieste inappropriate.

BIBLIOGRAFIA

1. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, weight velocity: British Children, 1965. *Arch Dis Childh* 1966; 41: 613-35
2. Determinazione AIFA del 4/1/2007: nota AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. S.O. G.U. n. 7 del 10/1/2007
3. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight, and BMI (2 to 20 yrs). *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 581-93
4. Tanner JM. Use and abuse of growth standards. In: Falkner F, Tanner JM (a cura di). *Human Growth*. New York and London: Plenum Press, 1986; vol 3: 95-109
5. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 93-106
6. Cole TJ. Growth reference standards. In: Nicoletti I, Benso L, Gilli G. *Physiological and Pathological Auxology*. Firenze: Nicomp editore, 2004; pp. 161-74
7. Prader A. Wachstum: normal und gestört. In: Schwarz HP, Rossi E. *Wachstum*. Basel: Karger Verlag, 1987; pp. 38-60