

Giuseppe Saggese, Francesca Simi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

# Bambino di bassa statura

## Deficit di ormone della crescita e trattamento con GH. Importanza dell'aderenza terapeutica

La crescita è un fenomeno complesso, influenzato dall'interazione di diversi fattori: endogeni, come i fattori genetici e ormonali, e ambientali, come i fattori nutrizionali e psicosociali. Sono implicati anche fattori epigenetici. La bassa statura, cioè una statura inferiore a -2 DS (3° percentile) per una data età, sesso e popolazione, è frequente causa di preoccupazione da parte dei genitori ed è uno dei più comuni motivi di consultazione del Pediatra di Famiglia. Motivo di attenta valutazione da parte del Pediatra deve essere non solo la bassa statura in senso stretto, ma anche quelle condizioni in cui la statura di un bambino si colloca al di sotto del "canale target", cioè del canale di crescita corrispondente al percentile del target genetico, quest'ultimo considerato come la statura che quel bambino dovrebbe raggiungere in base al patrimonio familiare. Inoltre, deve essere posta attenzione anche a quelle condizioni in cui la statura si colloca nel range di normalità, ma vi è stato un rallentamento della velocità di crescita staturale fino a valori patologici.

### QUALI SONO LE CAUSE DI BASSA STATURA

Le cause di bassa statura sono molteplici (Tab. I). Nella maggior parte dei casi, si tratta di *condizioni non patologiche*, come la bassa statura familiare, il ritardo costituzionale di crescita e le forme miste, conosciute come "varianti normali" di crescita. In altri casi, vi sono invece alla base della bassa statura *condizioni patologiche* che possono essere endocrinologiche, come il deficit di ormone della crescita, l'ipotiroidismo, l'eccesso di cortisolo, o non-endocrinologiche, come le malattie genetiche, le malattie dello scheletro, i disturbi gastrointestinali, le problematiche psicosociali o altre

malattie croniche. Da sottolineare che una delle più comuni manifestazioni extra-intestinali della malattia celiaca (MC) è la bassa statura, che, nell'8% dei casi, può essere il segno di presentazione e l'unico segno della malattia, rendendo la diagnosi piuttosto impegnativa. Infine, altre forme di bassa statura riguardano i bambini nati piccoli per età gestazionale (*Small for gestational Age, SGA*) o i bambini con bassa statura idiopatica (*Idiopathic Short Stature, ISS*). Con il termine

**TABELLA I.**  
Cause di bassa statura nel bambino.

Il bambino di bassa statura: CLASSIFICAZIONE	
<p><b>"Varianti normali"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bassa statura familiare</li> <li>- Ritardo costituzionale di crescita</li> <li>- Forme miste</li> </ul>	CONDIZIONI NON PATOLOGICHE
<p><b>Bassa statura idiopatica (ISS)</b></p> <p><b>Small for Gestational Age (SGA)</b></p>	
<p><b>Patologie endocrine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit di GH (GHD)/ resistenza al GH</li> <li>- Ipotiroidismo</li> <li>- Ipercortisolismo</li> </ul>	CONDIZIONI PATOLOGICHE
<p><b>Patologie non endocrine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Displasie ossee</li> <li>- Malattie gastrointestinali (morbo di Chron, celiachia)</li> <li>- Malattie genetiche/sindromi</li> <li>- Malattie croniche (insufficienza renale, artrite idiopatica giovanile)</li> <li>- Sindrome da deprivazione affettiva</li> </ul>	

di *bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)* si definiscono quei bambini con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 DS per l'età gestazionale, prendendo come riferimento le tabelle di Bertino et al. La maggior parte di questi soggetti (circa il 90%) recuperano spontaneamente la crescita durante i primi 4 anni di vita e solo una minoranza (circa il 10%) mantiene il deficit staturale fino all'età adulta. La *bassa statura idiopatica (ISS)* è definita invece come quella condizione in cui la statura di un bambino è oltre 2 DS al di sotto della statura media per età e sesso, senza evidenza di patologie sistemiche, endocrine, cromosomiche o alterazioni nutrizionali.

## COME ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

La valutazione del bambino di bassa statura inizia sem-

pre con un'attenta anamnesi e un accurato esame clinico-auxologico, comprendente le caratteristiche della crescita, le proporzioni corporee e lo stadio puberale. Per quanto riguarda l'*anamnesi*, particolare attenzione deve essere posta alla statura dei parenti di primo e secondo grado, così come alla tempistica della pubertà nei genitori. Dovrebbero essere indagati i dati riguardanti la nascita per individuare eventuali anomalie di crescita fetale e/o complicanze perinatali; inoltre, dovrebbero essere raccolte informazioni relative alle patologie pregresse, a eventuali malattie croniche, all'uso di farmaci, allo stato nutrizionale e allo sviluppo psico-sociale e cognitivo (Tab. II). Dovrebbe essere inoltre valutata la percezione del problema da parte del bambino e dei genitori, così come il loro livello di preoccupazione.

### TABELLA I.

Anamnesi nel bambino di bassa statura.

IL BAMBINO DI BASSA STATURA. ANAMNESI (1)	
Dati da valutare	Interpretazione
– <b>Lunghezza e peso alla nascita, circonferenza cranica, età gestazionale</b> (lunghezza/peso ridotti per l'età gestazionale)	– SGA o AGA; simmetrico o asimmetrico
– <b>Caratteristiche della gravidanza</b> (ritardo di crescita intrauterino, assunzione di droghe, infezioni) – <b>Caratteristiche del parto</b> (parto podalico, asfissia neonatale)	– <i>Ritardo di crescita intrauterino (IUGR); SGA</i> – Infezioni e intossicazioni durante la gestazione possono compromettere la crescita del feto – Alterazioni ipofisarie sono associate a GHD
– <b>Età ai primi segni di sviluppo puberale</b> (femmine: telarca, maschi: pubarca, aumento volume testicolare) – <b>Pubertà dei genitori</b>	– Pubertà precoce, normale, ritardata – <i>Ritardo costituzionale della crescita e dello sviluppo</i>
– <b>Anamnesi familiare</b> (malattie tiroidee, disordini di crescita, displasie ossee, endocrinopatie)	– Valutare la possibilità di una <i>causa genetica</i>

IL BAMBINO DI BASSA STATURA. ANAMNESI (2)	
Dati da valutare	Interpretazione
– <b>Statura dei genitori</b> (da misurare, non limitarsi a chiedere i dati)	– <i>Bassa statura familiare</i> – Dalla statura dei genitori si calcherà la statura bersaglio del bambino
– <b>Anamnesi positiva per malattie cardiache, polmonari, intestinali</b> (dolori addominali, distensione addominale, diarrea, costipazione), <b>renali, endocrine</b> (astenia) <b>e del SNC</b> (cefalea, alterazioni del campo visivo, nausea, vomito)	– Cause organiche (ad es. malattia celiaca) – Sintomi riferibili al SNC possono essere riconducibili a un tumore cerebrale – L'astenia può essere riconducibile ad anemia, <i>malattia celiaca</i> , IBD, nefropatie, sindrome di Addison
– <b>Ipotonia nella prima infanzia</b>	– <i>Sindrome di Prader-Willi</i>
– <b>Condizione psico-sociale; carenza affettiva, "performance" scolastica; personalità del bambino; comportamento; valutazione rapporto genitori-figli</b>	– Ritardo di crescita psico-sociale, malnutrizione, depressione, anoressia nervosa

**Figura 1.**

Parametri nella valutazione auxologia del bambino di bassa statura.

**Valutazione clinica**

**VALUTAZIONE AUXOLOGICA**

**Parametri principali**

1. **Statura** (SDS o percentile)  
**Statura - Midparental height**

2. **Velocità di crescita** (cm/anno o SDS)

- peso
- indice di massa corporea (BMI)
- stadio puberale
- circonferenza cranica

**Figura 2.**

Calcolo del target genetico.

**Target genetico**

Il target genetico (TH) è una stima del potenziale staturale genetico del bambino e viene determinato calcolando la *Midparental height* (MPH), usando la seguente formula:

- **per le femmine:**  

$$\frac{((\text{statura del padre (cm)} + \text{statura delle madre (cm)} - 13)/2) \pm 8,5 \text{ cm}}$$
- **per i maschi:**  

$$\frac{((\text{statura del padre (cm)} + \text{statura delle madre (cm)} + 13)/2) \pm 8,5 \text{ cm}}$$

È necessario misurare direttamente la statura dei genitori durante la visita del bambino

L'esame clinico-auxologico deve iniziare con la quantificazione del ritardo di crescita e, quindi, la valutazione di altri parametri auxologici tra cui: la velocità di crescita, cioè l'incremento della statura in un determinato periodo di tempo, ad esempio negli ultimi 6-12 mesi, il target genetico, l'indice di massa corporea, le caratteristiche morfologiche e antropometriche, oltre a eventuali segni di malattie croniche o endocrinopatie (Fig. 1). L'interpretazione di questi dati richiede l'utilizzo di appropriati standard di riferimento.

Il *target genetico*, di cui è stato parlato precedentemente, viene calcolato attraverso la formula riportata nella Figura 2.

Di particolare importanza è la *valutazione morfologica* del bambino di bassa statura. Mediante il rilievo di alcune misurazioni, come lo span (misurazione dell'apertura delle braccia), la statura da seduto, il rapporto segmento superiore/inferiore, il rapporto span/statura, è possibile valutare la morfologia del bambino e orientare un'eventuale diagnosi verso una forma di bassa statura armonica (più frequenti), come sono le varianti normali della crescita e il deficit di GH, oppure verso una forma disarmonica (più rare), come nel caso delle displasie scheletriche o del deficit del gene *SHOX*.

L'esame clinico deve comprendere anche un'attenta valutazione di eventuali *dismorfie* del volto (ipertelorismo, ptosi palpebrale, micrognazia, impianto basso dei padiglioni auricolari), del tronco (torace a scudo) e degli arti (brachidattilia, cubito valgo). La presenza di tali dismorfie in un bambino di bassa statura orienta la diagnosi verso una forma genetica.

Un passaggio importante nell'iter diagnostico è rappresentato dalla *valutazione dell'età ossea*. Questa esprime l'età "biologica" del soggetto e dà un'indicazione sulle possibili diagnosi (Tab. III).

Inoltre, fornisce un'indicazione del potenziale di crescita residuo del bambino (Fig. 3). Conoscendo l'età ossea è, infatti, possibile fare un *calcolo previsione della statura adulta* attraverso un'equazione, che utilizza la statura attuale e un coefficiente relativo all'età ossea, calcolato in base al grado di ritardo della stessa rispetto all'età cronologica. Questo calcolo di previsione della statura prescinde dalla statura dei genitori e tiene conto delle caratteristiche del bambino in esame, statura ed età os-

**Tabella III.**

Età ossea e diagnosi nel bambino di bassa statura.

ETÀ OSSEA NEI BAMBINI DI BASSA STATURA	
Valutazione di Rx polso e mano sinistra	Possibile diagnosi
Età ossea in accordo con l'età cronologica	Bassa statura familiare
Età ossea ritardata rispetto all'età cronologica	Ritardo costituzionale di crescita Deficit di GH
Deformità di Madelung	Deficit del gene <i>SHOX</i>
Brevità ossa metacarpali	Pseudoipoparatiroidismo

Figura 3.

Valutazione dell'età ossea.



sea (età biologica). In condizioni ottimali vi è una corrispondenza tra i due parametri calcolati (target e previsione). Una previsione inferiore al target può suggerire che un'alterazione sta limitando il processo di crescita. L'esame clinico-auxologico da solo non definisce la diagnosi, ma guida il Pediatra e suggerisce gli ulteriori esami di laboratorio e strumentali da eseguire. Gli esami di primo livello sono riportati nella Tabella IV. Lo screening della celiachia deve essere eseguito in tutte i bambini di bassa statura e in cariotipo in tutte le bambine di bassa statura.

Per quanto riguarda la *valutazione della secrezione di ormone della crescita*, devono essere eseguiti due test di stimolo con agenti farmacologici, come arginina, clonidina, glucagone, insulina, e L-dopa. La risposta ai test viene considerata normale in presenza di un picco di GH superiore a 8 ug/L. Oltre al GH, dovrebbero essere dosati IGF-1 (*insulin-like growth factor I*) e IGFBP-3 (*insulin-like growth factor binding protein*) e confrontati con valori di riferimento, standardizzati per età e sesso. Valori di IGF-1 e/o IGFBP-3 < -2 SD suggeriscono un'anomalia dell'asse GH-IGF1. Nel deficit di GH possono essere rilevati valori di IGF-1 nel range di normalità. Inoltre, diversi fattori, quali problemi tecnici, età, grado di maturazione sessuale, stato nutrizionale, assorbimento intestinale, funzione del fegato, ormoni tiroidei, e determinanti genetici, diminuendone il valore diagnostico possono influire sul valore di IGF-1.

TABELLA IV.

Esami di 1° livello.

IL BAMBINO DI BASSA STATURA ESAMI DI 1° LIVELLO	
Esami di laboratorio	Per individuare o escludere
Sangue – Hb, Ht, leucociti, globuli rossi, formula leucocitaria, ESR	– Anemia, infezioni
– Creatinina, sodio, potassio, calcio, fosfato, fosfatasi alcalina, ferro, ferritina, albumina	– Nefropatie, disturbi del metabolismo fosfo-calcico, malassorbimento
– Equilibrio acido-base (0-3 anni)	– Acidosi tubulare renale
– Anticorpi IgA anti-endomisio, anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale, IgA totali	– Morbo celiaco
– TSH, T4 libero	– Ipotiroidismo
– IGF-1	– Deficit di GH
– Cariotipo (nelle femmine)	– Sindrome di Turner
Urine – Glucosio, proteine, globuli rossi, sedimento	– Nefropatie

Sulla base delle caratteristiche cliniche e di laboratorio, nella Tabella V è riportata l'ultima Nota AIFA 39 (G.U. 5-07-2014) sulla prescrivibilità in Italia dell'ormone della crescita nei bambini di bassa statura.

Nei casi in cui, per la presenza di specifiche alterazioni morfologiche, si sospetti una specifica diagnosi genetica associata a bassa statura (come nella sindrome di Turner, sindrome di Noonan e sindrome di Prader-Willi) devono essere studiati i geni specifici.

Per quanto riguarda gli esami strumentali, la *valutazione radiografica dello scheletro*, che richiede l'interpretazione da parte di un esperto in patologie ossee, dovrebbe essere riservata ai pazienti con il sospetto di displasia scheletrica, come quelli con alterate proporzioni corporee. La *risonanza magnetica (RMN)* del sistema nervoso centrale è indicata in quei bambini con sospette alterazioni intracraniche, come anomalie strutturali o di sviluppo dell'ipofisi o del peduncolo. In alcuni casi di difficile interpretazione clinica il dato ottenuto dall'esecuzione della RMN può rappresentare un valido aiuto diagnostico.

**TABELLA V.**

Nota AIFA 39.

**5-07-2014 - Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 154**  
**Determina 19 giugno 2014**  
**Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014)**  
**NOTA 39 AIFA Ormone della crescita (somatotropina)**

**Età evolutiva**  
 bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:

**I: Parametri clinico-auxologici:**

a) statura  $\leq -3DS$   
*oppure*  
 b) statura  $\leq 2 DS$  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*  
 c) statura inferiore a  $-1,5 DS$  rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno  $\leq -2 DS$  o  $\leq -1,5 DS$  dopo 2 anni consecutivi.  
 d) velocità di crescita/anno  $\leq -2 DS$  o  $\leq -1,5 DS$  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*  
 e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico;  
*associate a*

**II: Parametri di laboratorio:**

a) risposta di GH  $< 8 \mu g/L$  a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti  
 b) risposta di GH  $< 20 \mu g/L$  nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina

Per arrivare a una diagnosi è quindi fondamentale che il Pediatra integri tutti i dati a sua disposizione: clinici, auxologici, biochimici e radiologici.

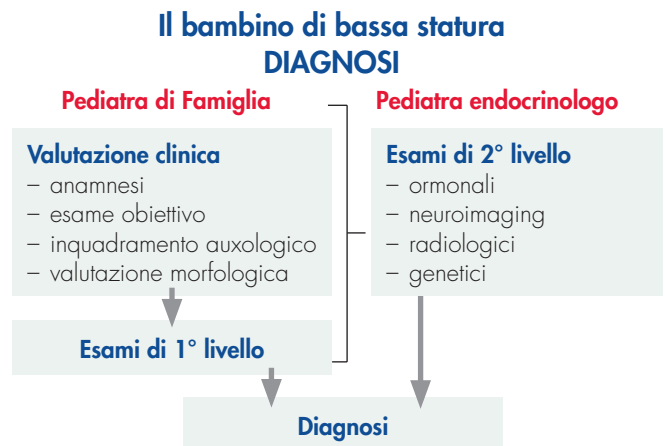
In questo contesto il **Pediatra di Famiglia** ha un ruolo importante, perché, già in base a un attento esame clinico e alcuni esami di laboratorio, può indirizzare la diagnosi e decidere in quali casi sia necessaria una più approfondita valutazione presso un centro specialistico, tenendo in particolare conto che un eventuale cura con ormone della crescita assicura i migliori risultati quando venga intrapresa precocemente (Fig. 4).

**TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA**

Le considerazioni fatte finora indicano che solo alcuni tipi di bassa statura hanno necessità di un trattamento specifico. Infatti nelle varianti normali di crescita, che sono le forme più frequenti di bassa statura, non è necessario alcun trattamento. Nelle forme patologiche devono essere considerate le cause sottostanti: per esempio nella celiachia dovrà essere introdotta una dieta priva di glutine, nell'ipotiroidismo il trattamento con tiroxina.

Per quanto riguarda l'ormone della crescita (GH) nella Tabella VI sono riportate le attuali indicazioni al suo uso. Sicuramente, l'indicazione principale, è il deficit di GH e, in questa condizione, è oggi ampiamente dimostrato che l'ormone della crescita permette di risolvere una situazione di grave bassa statura.

**Figura 4.**  
 Percorso diagnostico nel bambino di bassa statura.



**TABELLA VI.**

Indicazioni alla terapia con GH in Italia.

Il bambino di bassa statura TERAPIA CON GH
Deficit di GH (GHD)
SGA ( <i>Small for Gestational Age</i> )
Sindrome di Turner
Deficit del gene <i>SHOX</i>
Sindrome di Prader-Willi
Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica

Nel deficit di GH gli scopi della terapia sono riportati nella Tabella VII.

Tali scopi sono ben espliciti nella Figura 5, dove viene identificato con il *cerchio azzurro*, l'inizio della terapia associato al catch-up growth (crescita di recupero) con il raggiungimento del potenziale genetico; con il *cerchio verde* la fase del mantenimento lungo il canale target durante l'infanzia; con il *cerchio arancio* la fase della pubertà che necessita di un timing e una crescita adeguata; infine, il *cerchio blu*, rappresenta la fase dell'adulto con gli aspetti metabolici, che la caratterizzano maggiormente.

L'ormone della crescita ricombinante (*recombinant human Growth Hormone, rhGH*) è utilizzato da 30 anni con successo per il trattamento di varie forme di bassa statura. Tuttavia, ancora oggi, vi è un'ampia variabilità di risposta alla terapia, tanto che un importante nume-

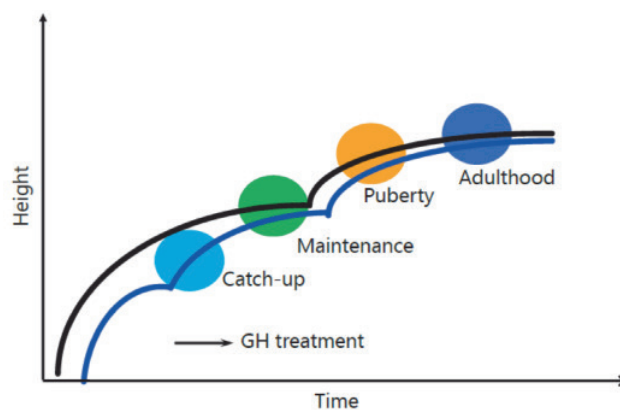
**TABELLA VII.**

Scopi della terapia con ormone della crescita nel GHD (da Wit et al., 2013, mod.).

Scopi della terapia con GH nel GHD
– Indurre il catch-up growth
– Mantenere la crescita nell'ambito del canale target
– Ottenere una statura finale nel range del target genetico e di normalità
– Ottenere gli altri effetti del GH a livello metabolico (metabolismo osseo, composizione corporea, metabolismo glicolipidico, app. cardiovascolare)
– Minimizzare i rischi della terapia
– Ottimizzare i costi

**Figura 5.**

Scopi della terapia con GH attraverso tutte le fasi della vita (da Wit et al., 2013, mod.).



ro di pazienti mostra una insoddisfacente risposta alla terapia, non raggiungendo una statura adulta normale. Nella Figura 6, tratta dal database del KIGS, sono rappresentate le stature adulte, a sinistra dei maschi e a destra delle femmine, di un ampio gruppo di bambini con deficit di GH idiopatico (1.900 pazienti) trattati con GH fino al raggiungimento della statura finale. In questo studio è stato rilevato che circa il 75% aveva raggiunto una statura finale nel range del target genetico, mentre il 25% dei bambini trattati, in presenza di un'ampia variabilità, non aveva ottenuto lo scopo principale della terapia, cioè il raggiungimento del target genetico. Dunque è possibile concludere che ancora un cospicuo numero di pazienti affetti da deficit di GH mostra una insoddisfacente risposta alla terapia con ormone della crescita, non raggiungendo una statura adulta nel range del target genetico, e che esiste un'ampia variabilità individuale nella risposta al trattamento, verosimilmente influenzata da vari fattori auxologici, ambientali e genetici.

**IL PROBLEMA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA CON GH**

Da qui nasce la **necessità di un'ottimizzazione della terapia con GH**, con lo scopo di ottenere un miglioramento della crescita e consentire al contempo di ottenere altri due importanti risultati, cioè una maggiore sicurezza e il contenimento dei costi.

I fattori da prendere in considerazione in tale ottimizzazione della terapia con GH sono: la precocità di

inizio e la durata della terapia, le dosi e le modalità di somministrazione, l'eventuale associazione di altri trattamenti, il monitoraggio, in termini di efficacia, aderenza e sicurezza, l'outcome e i fattori predittivi.

Sicuramente, trattandosi di una terapia cronica, l'**aderenza al trattamento** riveste un ruolo fondamentale.

Un'aderenza ideale è quella in cui il comportamento del bambino (o del genitore) rispecchia fedelmente quanto prescritto dal medico. È evidente che, in questo contesto, il **Pediatra di Famiglia** svolge un ruolo fondamentale in quanto, conoscendo il bambino e i suoi genitori, può attuare un'azione di supporto spiegando le motivazioni della terapia e prospettando i risultati positivi che potrà avere a lungo termine. Una gratificazione del bambino e dei familiari a ogni controllo in cui si sia raggiunto un soddisfacente obiettivo potrà senz'altro stimolare ancor di più l'aderenza alla terapia e il successo a lungo termine. Il supporto del Pediatra e dei familiari è importante in quanto, come osservato, si tratta di una terapia cronica che deve essere somministrata durante diverse fasi dello sviluppo del bambino, dall'infanzia all'adolescenza,

quando l'aderenza alla terapia diviene ancora più difficoltosa.

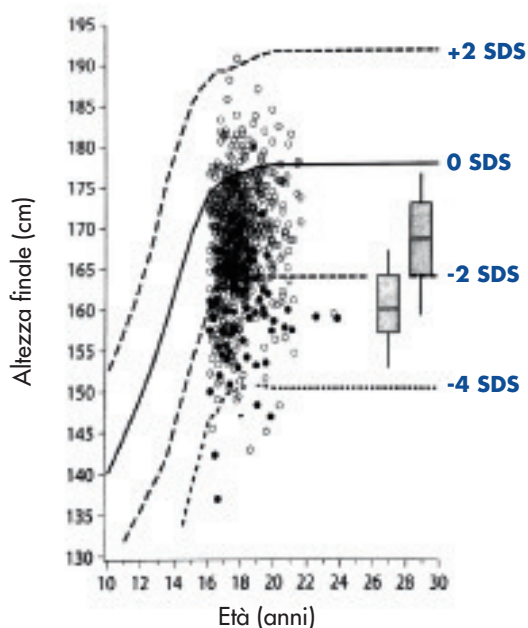
Il concetto di *aderenza* può variare ampiamente ma, comunemente, la definizione più utilizzata è "la misura in cui il paziente segue le raccomandazioni formulate dall'équipe di assistenza sanitaria". Diversi studi hanno cercato di valutare la prevalenza della non aderenza alla terapia con GH in età pediatrica, che risulta essere molto variabile (dal 5 all'82%), a seconda dei metodi e delle definizioni utilizzate.

Di fronte al rilievo di uno scarso accrescimento nonostante la terapia con GH, l'aderenza può essere valutata utilizzando una varietà di metodi. Non esiste un metodo gold standard, ma è raccomandata una combinazione di varie misure per massimizzare l'accuratezza della valutazione. La maggior parte degli studi che esaminano l'aderenza alla terapia con GH in età pediatrica ha utilizzato uno dei due seguenti metodi indiretti: il rinnovo della prescrizione del GH o la somministrazione di questionari. Per valutare direttamente l'aderenza alla terapia con GH potrebbero essere inoltre utilizzate alcune misurazioni biochimiche,

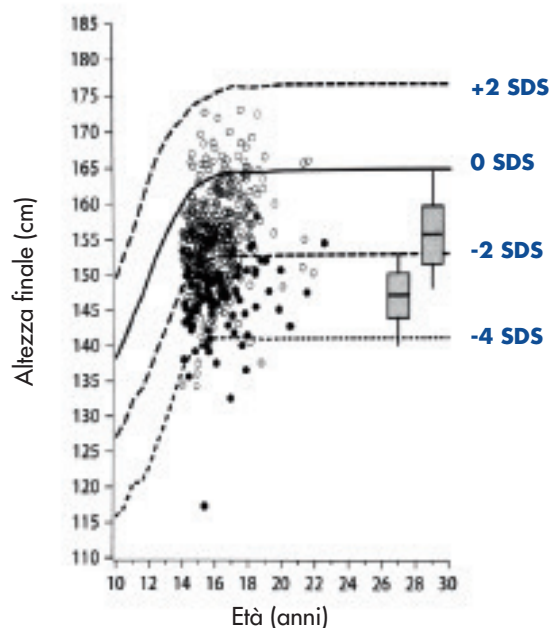
### Figura 6.

Stature finali di soggetti GHD trattati con ormone della crescita ricombinante (da Ranke et al., 2010, mod.).

#### GHD idiopatico nei maschi



#### GHD idiopatico nelle femmine



come i livelli urinari di GH o i livelli ematici di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1). Per quanto riguarda la prima misurazione, nonostante sia stata dimostrata una significativa diminuzione dei livelli urinari dopo solo 2 dosi mancanti, tale metodo risulta difficoltoso da utilizzare e, per tale motivo, non vi sono studi che lo abbiano validato per valutare l'aderenza alla terapia con GH. Per quanto riguarda la valutazione dei livelli ematici di IGF-1, sicuramente tale parametro, essendo un fattore GH-dipendente, riveste un ruolo fondamentale nel controllo dell'aderenza. Bassi livelli possono suggerire una scarsa aderenza alla terapia, anche se dobbiamo tenere presente che in alcuni rari casi potrebbero suggerire anche una relativa resistenza all'ormone della crescita.

Per quanto riguarda la mancata aderenza alla terapia con GH nella Figura 7 sono riportati i più frequenti fattori in causa.

Per quanto osservato, la scarsa aderenza alla terapia

può essere uno dei motivi per cui la statura finale dei pazienti trattati con ormone della crescita continua a essere in diversi casi inferiore a quella della popolazione generale. È stata dimostrata infatti una correlazione diretta tra il grado di aderenza e la velocità di crescita. In uno studio di Cutfield è stato riportato che nel sottogruppo con scarsa aderenza (definita come 3 o più dosi dimenticate alla settimana) la velocità di crescita era significativamente inferiore rispetto a quella dei sottogruppi con aderenza media o alta (Fig. 8).

Tale dato è stato recentemente confermato in un lavoro di Darendeliler et al., che mostra una correlazione inversa tra la velocità di crescita e il numero di iniezioni dimenticate in un gruppo di 217 bambini con deficit di GH valutati a 3, 6 e 12 mesi, confermando l'importanza dell'aderenza alla terapia per ottenere buoni risultati. La scarsa aderenza può quindi contribuire alla variabilità nella risposta alla terapia con GH e determinarne una ridotta efficacia. Inoltre,

### Figura 7.

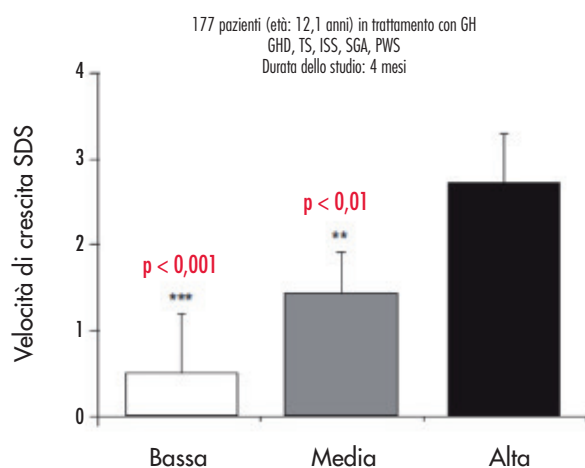
Fattori associati alla scarsa aderenza alla terapia con GH in età pediatrica.





**Figura 8.**

Correlazione tra aderenza alla terapia con GH e velocità di crescita (da Cutfield et al., 2011, mod.).



Bassa aderenza (n. 29)	Media aderenza (n. 51)	Alta aderenza (n. 30)
Dimenticate > 3 dosi/settimana	Dimenticate > 1 e < 3 dosi/settimana	Dimenticate < 1 dose/settimana

indirettamente, può portare all'esecuzione di ulteriori test diagnostici, a cambiamenti non necessari delle dosi di farmaco, a un aumento dei costi di assistenza sanitaria e, infine, a peggiori risultati terapeutici in termini di statura finale.

Nella Tabella VIII sono riportati gli interventi che possono risultare utili per migliorare l'aderenza alla terapia con GH. Nella pratica clinica la scelta di un dispositivo per il trattamento con GH rappresenta un aspetto "tecnico" di grande importanza per una buo-

**TABELLA VIII.**

Interventi per migliorare l'aderenza alla terapia con GH.

Scelta del dispositivo di erogazione (device) da parte del paziente
Semplicità di uso del device anche fuori casa
Uso di device automatici o a supporto
Educazione e training del paziente e/o dei genitori
Analisi degli stili di vita del piccolo paziente
Auto-monitoraggio continuo della crescita
Calendari e promemoria
Informazioni e supporto da associazioni dei pazienti

**TABELLA IX.**

Tabella di comparazione sinottica dei dispositivi.

Dosaggi disponibili
Erogazione minima in mg
Pluridose
Monodose
Ago/copri-ago
Soluzione da ricostituire
Memoria dose su device
Training
Funzionamento con batterie
Conservazione (frigo o temperatura ambiente)
Conservanti
Eccipienti

na compliance da parte del paziente. Non esiste un device perfetto, tutti hanno pregi e qualche limite e andrebbe valutato scegliendo in base alle varie esigenze: la confezione mono-dose sembra più indicata nei pazienti non considerati affidabili per l'uso della penna o in quelli con problemi di intolleranza ai conservanti; le confezioni pluri-dose garantiscono maggiore flessibilità e precisione di dosaggio, grazie alla somministrazione con penna. Il training è un elemento importante per ottenere la compliance desiderata.

*In conclusione*, l'esecuzione di un attento esame clinico-auxologico, il precoce riconoscimento di segni clinici di un'eventuale patologia, l'esecuzione di appropriati esami di laboratorio e la tempestività di un intervento terapeutico appaiono di fondamentale importanza per un'adeguata gestione dei bambini di bassa statura. Nel caso del deficit di GH, il monitoraggio della terapia sostitutiva è fondamentale affinché la terapia possa dare i risultati attesi.

Dunque, per quanto osservato, il Pediatra di Famiglia svolge un ruolo fondamentale, non solo nell'orientare il percorso diagnostico, ma anche, in collaborazione con il centro specialistico, nel monitoraggio del trattamento, potendo lui individuare una scarsa aderenza e dare ai bambini e ai loro genitori l'adeguato supporto perché la terapia venga eseguita nel modo corretto.

## Bibliografia di riferimento

- Acerini C, Albanese A, Casey A, et al. *Initiating growth hormone therapy for children and adolescents*. Br J Nurs 2012;21:1091-7.
- Aydin BK, Aycan Z, Siklar Z, et al. *Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study*. Endocr Pract 2014;20:46-51.
- Bang P, Ahmed SF, Argente J, et al. *Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature*. Clin Endocrinol 2012;77:169-81.
- Bertino E, Di Nicola P, Varalda A, et al. *Neonatal growth charts*. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(Suppl 1):67-9.
- Cufield WS, Derraik JG, Gunn AJ, et al. *Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth*. PLoS One 2011;6:e16223.
- Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. *Patient outcomes in the GH Monitor: the effect of delivery device on compliance and growth*. Pediatr Endocrinol Rev 2005;2(Suppl 3):327-31.
- Fisher BG, Acerini CL. *Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review*. Horm Res Paediatr 2013;79:189-96.
- 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*. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, et al. *Observations of non-adherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice*. Clin Ther 2008;30:307-16.
- Hunter I, deVries C, Morris A, et al. *Human growth hormone therapy: poor adherence equals poor growth*. Arch Dis Child 2000;82(Suppl 1):A28.
- Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, et al. *Monitoring of concordance in growth hormone therapy*. Arch Dis Child 2008;93:147-8.
- Kirk J. *Improving adherence to GH therapy with an electronic device: first experience with easypod*. Pediatr Endocrinol Rev 2009;6(Suppl 4):549-52.
- Loche S, Salerno M, Garofalo P, et al. *Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easypodTM device*. J Endocrinol Invest 2016;39:1419-24.
- Marini MG, Chesi P, Mazzanti L, et al. *Stories of experiences of care for growth hormone deficiency: the CRESCERE project*. Future Sci OA 2016;2:FSO82.
- Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M, et al. *Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved?* Acta Paediatr 1998;87:387-91.
- Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. *Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1229-37.
- Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, et al. *Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses*. Horm Res Paediatr 2013;79:51-67.
- Rees L. *Compliance with growth hormone therapy in chronic renal failure and post transplant*. Pediatr Nephrol 1997;11:752-4.
- Rosenfeld RG, Bakker B. *Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy*. Endocr Pract 2008;14:143-54.
- Smith SL, Hindmarsh PC, Brook CG. *Compliance with growth hormone treatment – Are they getting it?* Arch Dis Child 1993;68:91-3.
- Smith SL, Hindmarsh PC, Brook CG. *Compliance with growth hormone treatment – Are they getting it?* Arch Dis Child 1995;73:277.
- Stanhope R, Moyle L, MacSwiney M. *Patient knowledge and compliance with growth hormone treatment*. Arch Dis Child 1993;68:525.
- Wickramasuriya BP, Casey A, Akhtar S, et al. *Factors determining patient choice of device for GH therapy*. Horm Res 2006;65:18-22.
- Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, et al. *Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models*. Horm Res Paediatr 2013;79:257-70.