

# il **m**edico **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

**UN PRIMO PASSO PER RIPRENDERE  
LE TRATTATIVE**

**AUTISMO.  
I GIUDICI ASSOLVONO IL VACCINO**

**PEDIATRIA E ORTOGNATODONZIA:  
NECESSITÀ DI UN PERCORSO CONDIVISO  
NELL'INTERESSE DEL BAMBINO**

**IL TRATTAMENTO CON GH**

**L'OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO  
NUTRIZIONALE FIMP**

**LA PERCEZIONE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA  
ASSOCIATI FIMP SULLA VACCINAZIONE  
CONTRO LE GASTROENTERITI ACUTE  
DA ROTAVIRUS**

**VALUTAZIONE NEUROEVOLUTIVA  
E PROMOZIONE DELLO  
SVILUPPO PSICOMOTORIO 0-3 ANNI**



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**



numero **UNO** duemilaquindici

**DIRETTORE ESECUTIVO**

Giampietro Chiamenti

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Valdo Flori

**COMITATO DIRETTIVO**

Giampietro Chiamenti  
Paolo Biasci  
Luigi Nigri  
Adolfo Porto  
Costantino Gobbi  
Giovanni Semprini  
Giovanni Cerimoniale  
Domenico Careddu  
Giuseppe di Mauro

**COMITATO DI REDAZIONE**

Mario Marranzini  
Michele Fiore  
Valdo Flori  
Adima Lamborghini

**CONTATTI**

[ilmedicopediatra@fimp.pro](mailto:ilmedicopediatra@fimp.pro)

[www.fimp.pro](http://www.fimp.pro)

**© COPYRIGHT BY**

Federazione Italiana  
Medici Pediatri  
Via Carlo Bartolomeo Piazza 30  
00161 Roma

**EDIZIONE**

Pacini Editore SpA  
Via Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

**A.N.E.S.**

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>.

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa)

# INDICE

## editoriale

Un Primo Passo per riprendere le trattative <i>Condiviso un documento politico tra Sindacati Medici e Comitato di settore Regioni-Sanità</i>	3
---	---

## approfondimenti e notizie

Autismo. I giudici assolvono il vaccino	4
---	---

## clinica e management

Pediatria e Ortognatodonzia: necessità di un percorso condiviso nell'interesse del bambino	6
Il trattamento con GH	13

## attività professionale

L'osservatorio epidemiologico nutrizionale FIMP. I risultati	26
La percezione dei pediatri di famiglia associati FIMP sulla vaccinazione contro le gastroenteriti acute da rotavirus	32
Valutazione neuroevolutiva e promozione dello sviluppo psicomotorio 0-3 anni	34



Accedi all'edizione digitale (pdf)

## UN PRIMO PASSO PER RIPRENDERE LE TRATTATIVE

Condiviso un documento politico tra  
Sindacati Medici e Comitato di settore Regioni-Sanità

*Giampietro Chiamenti*  
Presidente Nazionale FIMP



Il confronto tra il Presidente del Comitato di settore Regioni-Sanità, Claudio Montaldo, e le OO.SS della medicina convenzionata ha portato alla condivisione e alla firma di un documento che rappresenta un'apertura rispetto all'Atto di Indirizzo e che vede riconosciute finalmente le peculiarità della Pediatria di Famiglia, fiore all'occhiello del sistema dell'assistenza nel nostro Paese. Un risultato ottenuto in una giornata di lavori aperta dal Sottosegretario al Ministero della Salute, Vito De Filippo, nella quale si dovevano mettere in evidenza e sciogliere i nodi politici emersi nella trattativa con la SISAC.

Si tratta di un recupero importante rispetto al recente passato, che la FIMP ha sempre perseguito sostenendo con forza di non voler disperdere quei valori assistenziali fino a oggi garantiti dalla Pediatria di Famiglia.

Sono vari i punti fermi contenuti nel documento in coerenza con quanto più volte ribadito e richiesto da FIMP:

- a. la valorizzazione delle Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) come livello organizzativo di base;
- b. la partecipazione alle AFT dei pediatri in forma singola e associata;
- c. il profilo giuridico del pediatra di fa-

- miglia qualificato come libero-professionista in rapporto convenzionale con il Servizio sanitario nazionale;
- d. la conferma della capillarità dell'assistenza pediatrica e dei suoi livelli organizzativi, maturati attraverso progetti originali talora differenti dai percorsi della medicina generale;
- e. la necessità di assetti organizzativi adeguati alle esigenze dei bambini e adolescenti in conformità della peculiarità della professione pediatrica;
- f. la necessità di normare diversamente da quanto fino a ora prospettato l'utilizzo delle risorse economiche già destinate ai fattori produttivi, mantenendo inalterato l'attuale livello retributivo del pediatra;
- g. la realizzazione in subordine delle Unità Complesse di Cure Primarie (UCCP) demandata alle Regioni e alle Aziende prevedendo un apposito finanziamento.

Il documento siglato, rappresenta una base dalla quale iniziare finalmente a lavorare e a confrontarsi con la SISAC, creando i presupposti politici per aprire il confronto tecnico per la definizione dell'articolato normativo di un nuovo ACN che rappresenti un vero passo in avanti nello sviluppo dell'assistenza pediatrica sul territorio.

# Autismo

## I giudici assolvono il vaccino

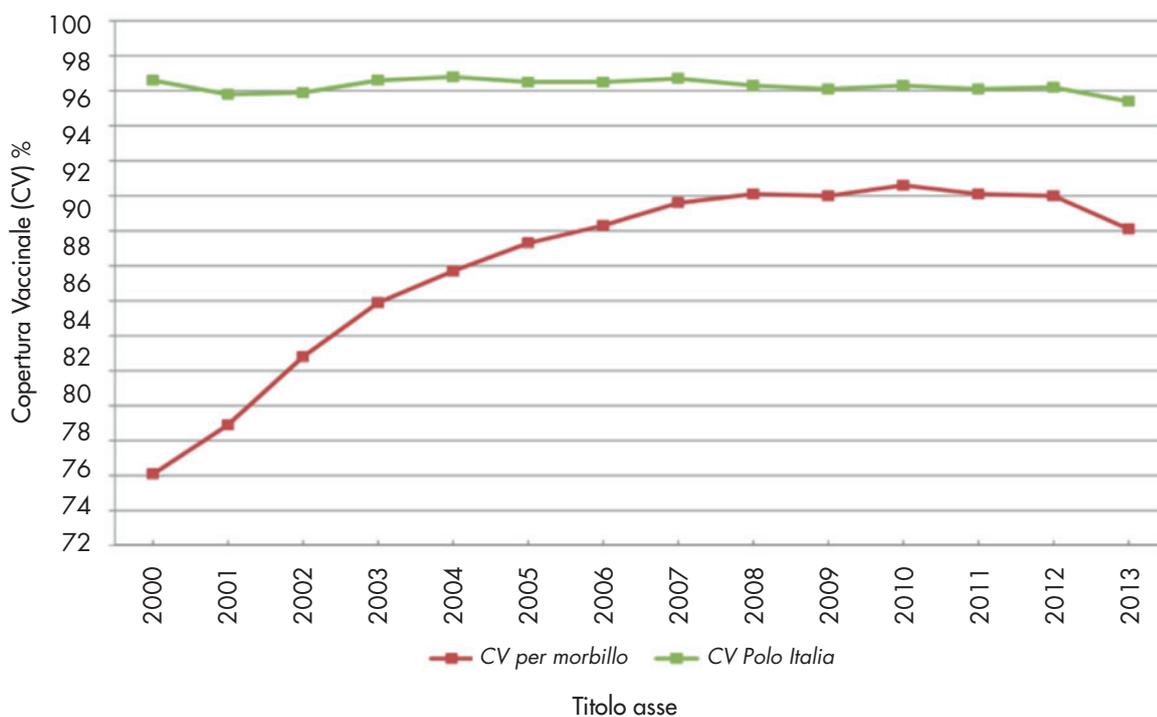
### Comunicato congiunto FIMP-SIP

Finalmente una sentenza fondata sulla scienza: è quanto affermano la Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) in merito alla decisione della Corte di Appello di Bologna che, ribaltando il giudizio di primo grado pronunciato dal Tribunale di Rimini, ha escluso l'esistenza di un nesso di causalità tra vaccino trivalente MPR (morbillo parotite e rosolia) e autismo, proprio sulla scorta dell'ampia letteratura scientifica esistente su questo tema.

La sentenza di primo grado, emessa nel 2012, aveva condannato il Ministero della Salute a risarcire i danni da vaccino a una coppia romagnola al cui bambino, vaccinato dalla Asl nel 2002, era stato diagnosticato successivamente l'autismo. Una decisione che aveva

suscitato reazioni allarmate da parte di società scientifiche e associazioni mediche perché basata su un falso scientifico: il controverso articolo sui collegamenti tra vaccini e autismo scritto dal medico britannico Andrew Wakefield (poi radiato dall'albo per condotta non etica), pubblicato sulla rivista scientifica *Lancet* e successivamente ritirato dalla rivista stessa.

Ma proprio sulla sentenza di primo grado hanno fatto leva le violente campagne antivaccinazione di questi anni tese a diffondere false credenze sui vaccini. "False credenze" spiega il Presidente della SIP Giovanni Corsello, "che, insieme alla mancata percezione dei rischi del morbillo, stanno portando ad un pericoloso calo della copertura vaccinale. In Italia dall'inizio



**Figura 1.**

Andamento della copertura vaccinale dal 2000 al 2013 per 3 dosi di polio e 1 dose di morbillo a 24 mesi (Fonte: Ministero della Salute).

del 2014 sono stati segnalati 1.674 di morbillo, con un'incidenza pari a 2,8 casi per 100.000 abitanti. Il calo delle coperture vaccinali, oltre al rischio di possibili e gravi epidemie, ci allontana sempre di più dal raggiungimento dell'obiettivo di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, previsto dall'OMS per il 2015".

Proprio di recente l'OMS ha bacchettato anche l'Italia perché in ritardo sulla tabella di marcia stabilita per eliminare morbillo e rosolia. E sicuramente un clima di confusione sui reali benefici delle vaccinazioni, alimentato da campagne di antivaccinatori e da discutibili pronunce di alcune Procure della Repubblica, costituisce una deriva pericolosa e allontana dalla pratica vaccinale. "Il fatto che anche la magistratura, avvalendosi di consulenti tecnici d'ufficio competenti, certifichi

che non esiste un nesso di causalità tra vaccinazione MPR e autismo, non può che essere accolta con estremo favore – commenta *Giampietro Chiamenti, Presidente della FIMP*. Ormai troppo spesso assistiamo a genitori in preda a dubbi sulle vaccinazioni che costituiscono invece un fondamentale strumento di prevenzione. Il risultato è un preoccupante calo delle vaccinazioni come quelle che riguardano il morbillo e la rosolia".

SIP e FIMP ricordano che il morbillo, seppur non considerato pericoloso, rappresenta nel mondo una delle prime cause di mortalità per malattia infettiva tra i bambini. Nel 2013 vi sono stati 145.700 decessi (circa 400 al giorno e 16 ogni ora) per morbillo. La vaccinazione contro il morbillo ha favorito un calo del 75% dei decessi tra il 2000 e il 2013 in tutto il mondo (dati OMS), impedendo oltre 15 milioni di morti.

# Pediatria e Ortognatodonzia: necessità di un percorso condiviso nell'interesse del bambino

Cristina Grippando<sup>1</sup>, Silvia Porto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professore associato, Clinica Odontoiatrica, <sup>2</sup> Medico Frequentatore, Clinica Odontoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

## INTRODUZIONE

Il pediatra di famiglia è il punto di riferimento per qualsiasi decisione in merito alla salute dei suoi piccoli assistiti. Per questo i genitori si rivolgono preventivamente al pediatra, che a qualunque altro specialista e quindi al dentista generico o allo specialista in Ortognatodonzia, per chiedere consiglio su come affrontare i problemi riguardanti la salute orale dei propri figli. Questo è tanto più vero per le decisioni riguardanti la necessità di iniziare una terapia ortodontica: in questo caso non c'è "dolore" che motivi interventi urgenti, e spesso i segni clinici della malocclusione non sono facilmente rilevabili dai genitori. Ma anche il pediatra di famiglia, nella pratica quotidiana, può trovarsi di fronte a seri dubbi diagnostici e avere delle incertezze nel dare il consiglio giusto ai genitori del piccolo assistito, per i seguenti motivi:

- difficoltà a riconoscere i problemi e la loro gravità, a causa di una carenza nel curriculum formativo dello specialista in Pediatria. L'insegnamento di Ortognatodonzia, un tempo presente nel percorso formativo del medico, attualmente è stato eliminato, così come è stato tolto l'insegnamento di Odontoiatria dal percorso formativo degli specializzandi in Pediatria. Il pediatra, che abbia sostenuto l'esame di malattie odontostomatologiche durante il corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, sa come affrontare le problematiche più basilari dell'odontoiatria, ma non ha sufficienti strumenti per formulare un appropriato ragionamento diagnostico in caso di malocclusione o alterazione della crescita dei mascellari;

- difficoltà di stabilire il momento più opportuno per iniziare la cura, e dare indicazioni sulla complessità della stessa e quindi sulla durata presunta, quando ravvisa la necessità di intervento con una terapia ortodontica nel soggetto in crescita.

Da queste criticità possono derivare due atteggiamenti contrapposti del pediatra: inviare sempre e comunque tutti i pazienti dall'ortodontista, oppure astenersi da qualunque consiglio.

A questo punto è necessario chiarire meglio il ruolo dell'ortognatodontista. Come figura professionale possono esercitare l'Ortognatodonzia tutti i laureati in Odontoiatria e Protesi dentaria e tutti i medici che si siano laureati prima del 1994. Inoltre, alcuni medici e odontoiatri sono specialisti in Ortognatodonzia, ed alcuni Odontoiatri hanno frequentato master clinici biennali in Ortognatodonzia. Perciò anche la formazione e le competenze, nell'ambito della categoria "ortognatodontisti", sono molto diverse.

L'ortognatodontista cura le alterazioni dell'occlusione dentale e della crescita dei mascellari. Il suo intervento è molto differente a seconda che il suo paziente sia un soggetto in crescita o a fine crescita. Nel primo caso, condivide i pazienti con il pediatra, e con quest'ultimo controlla la crescita somatica, ma l'ortognatodontista ha, inoltre, il compito di monitorare lo sviluppo dell'occlusione dentale. Perciò, mentre il pediatra di famiglia si occupa della salute del bambino nella sua globalità e quindi non solo della diagnosi e cura delle malattie, ma anche della prevenzione, l'ortognatodontista, in stretta collaborazione del pediatra, si occupa

dello sviluppo dei rapporti occlusali. In altri termini, il pediatra di famiglia, attraverso il Progetto Salute Infanzia, esegue i c.d. "bilanci di salute", elemento essenziale per la lettura dello stato di salute di tutti i soggetti in età pediatrica, secondo un ben definito calendario, per cui è noto a tutti quando il bambino debba essere sottoposto alle "visite filtro" anche per comparare i suoi parametri di crescita con gli standard nazionali, mentre all'interno di tale contesto, è meno chiaro quando, e quanto frequentemente, il piccolo paziente debba recarsi dall'ortognatodontista. Inoltre, i bambini hanno più confidenza con il loro pediatra, che conoscono da sempre e vedono con periodicità, che con l'odontoiatra e ortognatodontista, non trascurando il fatto che la visita della bocca, essendo più invasiva, richiede una maggiore collaborazione da parte del piccolo paziente. Da qui la necessità di migliorare il rapporto professionale tra pediatri e ortognatodontisti, per definire e ottimizzare il timing degli interventi mirati alla salvaguardia della salute orale, all'interno del progetto salute infanzia.

In Ortognatodonzia il problema della necessità di trattamento è stato affrontato con la costruzione di indici atti a identificare e quantificare la gravità dei problemi sulla base di parametri clinici misurabili. In Tabella I sono riportati alcuni dei principali indici di necessità di trattamento ortodontico. L'applicazione di sistemi semplici ed immediati consente agli operatori sanita-

ri, non ortodontisti, di poter, con un buon margine di sicurezza, rilevare e quantificare la gravità della situazione ortodontica dei pazienti. In questo modo è possibile esaminare grandi campioni di popolazione ed organizzare, secondo le necessità reali, l'assistenza pubblica in campo ortodontico.

L'indice più appropriato per valutare i problemi ortognatodontici del soggetto in crescita è il ROMA (*Risk Of Malocclusion Assessment*) index (Grippaudo et Al., 1998), costruito prendendo in considerazione una serie di fattori non esclusivamente dentali che potessero rappresentare dei "fattori di rischio" per il corretto sviluppo oro-facciale del bambino. È importante sottolineare, infatti, che non è possibile adottare per il paziente in età preadolescenziale un approccio di tipo "classificativo" come per il paziente adulto, a causa dell'estrema dinamicità dell'occlusione del soggetto in crescita, su cui agiscono in concomitanza fattori genetici, ambientali, scheletrici, ecc., che in varia misura ed in epoche diverse, possono determinare un cambiamento della valutazione del grado di "necessità di trattamento".

Tramite questo indice, è stato possibile identificare le cause che provocano il manifestarsi della malocclusione e delle alterazioni dello scheletro cranio-facciale durante lo sviluppo, in una scala che ne stabilisce la gravità; tale indice rappresenta, dunque, una valida traccia al fine di formulare le ipotesi diagnostiche e se-

**Tabella I.**

Orthodontic treatment need indexes.

INDEX	AUTHOR	YEAR	METHOD
<i>Handicapping Labiolingual Deviation Index</i> (HLDI)	Draker HL	1960	Quantitative
<i>Grade Index Scale for Assessment of Treatment Need</i> (GISATN)	Salonen L, Mohlin B, Gotzlinger B	1966	Qualitative
<i>Dental Aesthetic Index</i> (DAI)	Cons NC, Jenny J	1966	Quantitative
<i>Treatment Priority Index</i> (TPI)	Grainger RM	1967	Quantitative
<i>Handicapping Malocclusion Assessment Record</i> (HMAR)	Salzmann JA	1968	Quantitative
<i>Occlusal Index</i> (OI)	Summers CJ	1971	Quantitative
<i>Eismann Index</i>	Eismann D.	1974	Quantitative
<i>Index of Orthodontic Treatment Need</i> (IOTN)	Brook PH, Shaw WC	1989	Quantitative
<i>Risk of Malocclusion Assessment Index</i> (ROMA index)	Grippaudo C, Russo E, Marchionni P, Deli R,	1998	Quantitative
<i>Nemorandum of Orthodontic Screening and Indications for Orthodontic Treatment</i>	Danish National Board of Health	1990	Qualitative
<i>Need for Orthodontic Treatment Index</i> (NOTI)	Espeland LV, Ivarson K, Stenvik	1992	Quantitative

guire l'evoluzione della crescita del bambino, per poterlo indirizzare al momento opportuno verso la fase terapeutica. Per l'utilizzazione condivisa dell'indice, è stata costruita una scheda di rilevamento dati che prevede una parte da compilare per il pediatra.

## MATERIALE E METODO – GUIDA ALL'UTILIZZO DELL'INDICE

Il ROMA Index (*Risk of Malocclusion Assessment*) è un indice ortodontico, ideato dalla scuola di Ortognatodonzia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, che permette, con una semplice visita, anche ad operatori non specialisti in ortodonzia, che abbiano comunque i titoli per occuparsi della salute orale della popolazione, di stabilire il grado di priorità di trattamento ortodontico.

Il pediatra ha un ruolo fondamentale espletando la sua funzione sentinella nello screening dei fattori di rischio, nell'individuazione delle patologie orali ad alta priorità di trattamento, nel coinvolgimento precoce della figura professionale competente.

Questo indice, pur non avendo la pretesa di costituirsi come elemento dogmatico per la diagnosi, aiuta il clinico a concentrare l'attenzione sui segni principali della malocclusione esaminata, consentendo di operare una sintesi, se non sul piano diagnostico, quantomeno su quello clinico-decisionale, tramite un linguaggio comune ed un sistema classificativo semplice e globale.

Il suo scopo è dunque quello di superare il problema dell'inquadramento nosologico delle patologie ortodontiche in particolare nei soggetti in crescita ed indirizzare in modo obiettivo i pazienti presso i servizi di ortodonzia, pubblici o privati.

Il ROMA Index può anche risultare un valido strumento per studi epidemiologici, permettendo una raccolta rapida e facile di dati anche da parte di personale non specializzato purché opportunamente istruito.

Il ROMA Index è basato sul concetto di rischio, ossia sulla possibilità che la malocclusione osservata nel paziente in crescita possa avere un'evoluzione peggiorativa. Qualunque sia il risultato della visita, esso non potrà garantire il perpetuarsi di quel determinato stato nel futuro. A tal fine il ROMA index prevede 5 gradi di rischio:

- **al grado 1 (rischio minimo)** corrisponde il dubbio se il bambino, che non mostra problemi durante la visita, possa in seguito avere bisogno dell'interven-

to dell'ortodontista. Viene quindi consigliata una visita a scadenza semestrale;

- **al grado 2 (rischio lieve)** corrisponde la necessità di approfondire la diagnosi con esami strumentali ed eseguire interventi di odontoiatria preventiva;
- **al grado 3 (rischio moderato)** corrisponde nello specifico la necessità di intervenire e correggere le funzioni orali evidentemente alterate con trattamenti miofunzionali;
- **al grado 4 (rischio grande)** corrisponde la necessità di intervenire precocemente con una vera e propria terapia ortopedico/ortodontica correlata ad un approccio medico o fisiatrico;
- **al grado 5 (rischio estremo)** corrisponde la necessità di intraprendere la terapia ortopedica/ortodontica e ricorrere precocemente ad interventi chirurgici, con un approccio pluridisciplinare.

La scheda di rilevamento (Fig. 1) prevede l'osservazione di tutti i parametri clinici necessari. Più frequentemente si osservano problemi sul piano sagittale, verticale e trasversale, esemplificati qui di seguito.

## PIANO SAGITTALE

Bisogna osservare il rapporto tra gli incisivi e tra i molari. Il rapporto tra gli incisivi è definito *overjet* (OVJ): distanza millimetrica tra i margini incisivi dell'arcata superiore e inferiore misurata in senso sagittale. Ha valore positivo se gli incisivi superiori sopravanzano quelli inferiori. Il valore ottimale è 2 mm. Oltre i 3 mm può essere indicativo di un eccesso di crescita del mascellare superiore, mentre valori pari allo 0 od inferiori indicano un eccesso di crescita mandibolare.

Per il rapporto dei molari si fa riferimento alla classificazione di Angle (I, II, III classe):

- **Occlusione distale, II classe**, dove clinicamente il primo molare superiore corrisponde o supera l'inferiore sul piano postero-anteriore.



**MODULO R.O.M.A. INDEX**

Et:.....

	Da compilare a cura del pediatra	Valutazione dell'ortodontista		
<b>PROBLEMI SISTEMICI</b>	Sindromi malformative		5a	
	Malformazioni congenite		5b	
	Problemi posturali/ortopedici		4c	
	Problemi medici/auxologici		4d	
	Familiarità della malocclusione		4e	
<b>PROBLEMI CRANIO-FACCIALI</b>	Asimmetrie facciali o mandibolari		4f	
	Disfunzioni articolari		4g	
	Esiti di traumi o interventi al distretto cranio-facciale		4j	
	Iposv. mascellare o Ipersv. Mandibolare	OVJ<0		4k
		OVJ>0		3k
		OVJ>6m		4h
	Iperv. mascellare o Iposv. Mandibolare	3mm<OVJ<6mm		3h
		0mm<OVJ<3mm		2h
	Ipo e iperdivergenza mandibolare		4i	
<b>PROBLEMI DENTALI</b>	Carie e perdita precoce dei decidui		3i	
	Morso a forbice		4m	
		>2mm		4n
	Morso crociato anteriore e posteriore	>1mm		3n
		<1mm		2n
	Displacement	>4mm		4o
		>2mm		3o
		>1mm		2o
	Morso aperto	>4mm		4p
		>2mm		3p
		>1mm		2p
	Ipodontia permanenti		4q	
	OVV>5mm		3r	
	Anomalie della permuta		2s	
	Igiene orale scadente		2t	
Occlusione mesio o disto normale (fino a una cuspid)		2u		
<b>PROBLEMI FUNZIONALI</b>	Asimmetrie funzionali		2v	
	Abitudini viziate		2w	
	Respirazione orale		2x	
<b>NESSUNO DEI PROBLEMI ELENCATI</b>			N	
<b>COGNOME E NOME:</b> .....		<b>M</b>	<b>F</b>	
<b>LUOGO E DATA DI NASCITA:</b> .....				
<b>PEDIATRA:</b> .....				
<b>ORTODONTISTA:</b> .....				
<b>GRADO ROMA INDEX</b>				

Figura 1.  
Modulo ROMA Index.

- **Occlusione mesiale, III classe**, dove clinicamente il primo molare inferiore è avanti al superiore di più di una cuspid.



### PIANO VERTICALE

- **Morso aperto (open bite)**, in questo quadro diagnostico è possibile riscontrare una beanza tra incisivi superiori ed inferiori. Nell'indice si attribuisce un punteggio diverso a seconda della gravità del segno clinico.



Morso aperto (4p)

Morso aperto (2p)

- **Morso coperto (deep bite)**, in tale quadro diagnostico gli incisivi superiori coprono totalmente o quasi gli incisivi inferiori. Nell'indice si considera rischioso solo se è pari o supera i 5 mm, altrimenti si considera come un problema che potrebbe migliorare spontaneamente, oppure il cui trattamento può essere differito al periodo dell'adolescenza in dentizione completamente permanente.



Morso coperto

Morso coperto

### PIANO TRASVERSALE

- **Morso crociato latero-posteriore o anteriore (crossbite)**, ritroveremo gli elementi dentari del mascellare superiori lingualizzati rispetto all'inferiore, può coinvolgere uno o più elementi dentari. Questo è uno dei problemi che devono essere affrontati pri-

ma possibile, perché fortemente condizionante la funzione e la crescita dei mascellari.



Morso crociato latero-post. completo (4n)

Morso crociato post. testa-testa



Morso crociato ant., lat. e post. completo

Morso crociato anteriore (3n)

- **Morso a forbice (scissorbite)**, in questo caso l'elemento dentario postero-laterale dell'arcata superiore si ritrova completamente vestibolarizzato rispetto all'inferiore. È definito come un eccesso trasversale di uno o più denti dell'arcata superiore rispetto a quelli dell'arcata inferiore senza possibilità di un corretto rapporto occlusale. In genere si osserva al momento dell'eruzione dei premolari, intorno ai 9-11 anni.



Morso a forbice: il premolare sup. sopravanza completamente l'inferiore sul piano trasversale

### DISCUSSIONE

Il ROMA INDEX è stato utilizzato per valutare 3017 bambini in tutta Italia (1375 maschi e 1642 femmine) di età compresa tra i 7 e i 13 anni. Questo studio suggerisce la necessità di trattamento nei casi di crossbite anteriore e postero-laterale, III classi, retrognatismo mandibolare grave e overjet aumentato poiché sembrano non risolversi spontaneamente e quindi il trattamento precoce serve a diminuire l'aggravarsi della discrepanza nella dentizione mista tardiva o permanente, diminuire tempo di trattamento o eliminarlo nelle fasi successive. Dato interessante di questa ricer-

ca è stato che la maggior parte dei bambini visitati, che hanno presentato grado di necessità 3 o 4, non erano stati inviati all'ortodontista per le cure del caso. Pertanto è stata dimostrata una carenza nel monitoraggio della salute orale dei piccoli pazienti su tutto il territorio nazionale.

Il ROMA Index valuta la priorità di trattamento ortodontico nell'infanzia e a differenza degli altri indici, non misura solo la severità della malocclusione ma fornisce anche informazioni sul momento migliore per l'inizio del trattamento.

Dalla ricerca, sono scaturite informazioni importanti non solo di natura epidemiologica, ma anche sul timing di trattamento (Grippando et al., 2008, 2013) e sui fattori di rischio (in press). Perciò si auspica che diventi lo strumento di riferimento per la valutazione ortodontica del bambino, e venga utilizzato anche dai pediatri.

Di recente costruzione è il Baby ROMA index (Grippando et al., 2014), che permette di valutare la gravità della malocclusione e la tempistica per il trattamento ortodontico nei bambini in dentizione decidua (4-6 anni). Già in dentizione decidua può essere diagnosticata la necessità di intervenire ortodonticamente, ma nella valutazione dei problemi devono essere considerati la possibilità evolutiva della malocclusione dovuta alla crescita e alla permuta dentaria. Perciò il segno clinico in molti casi ha un significato differente rispetto allo stesso osservato in dentizione mista o permanente. Anche questo indice è di grande interesse per il pediatra che visita periodicamente moltissimi pazienti in questa fascia di età.

## CONCLUSIONI

È fuor dubbio che i bilanci di salute rappresentino uno strumento consolidato e straordinario per la lettura dello stato di salute di tutta la popolazione infantile e permette sia l'individuazione precoce di tutte le maggiori

problematiche dell'età evolutiva e sia la conseguente valutazione dei processi e dei percorsi assistenziali appropriati.

Pertanto, è auspicabile, qualora venga rielaborato il Progetto Salute Infanzia, che nei Bilanci di Salute, possa trovare spazio, quale elemento qualificante, la prevenzione della salute orale, implementando un'appropriata valutazione clinica della bocca del bambino e un timing diagnostico condiviso con l'ortognatodontista.

## Bibliografia di riferimento

- Grippando C, Paolantonio EG, Deli R, C. et al. *Validation of the risk of malocclusion assessment (ROMA) index*. Eur J Paediatr Dent 2007;8:136-42.
- Grippando C, et al. *Comparing orthodontic treatment need indexes*. Italian Journal of Public Health, 2008.
- Grippando C, Deli R1, Macrì LA, et al. *Satisfaction with dental appearance in 8-9 years-old children. Validation of COAS questionnaire for Italian-speaking children and evaluation of social and geographical context*. Eur J Paediatr Dent 2008;9:7-12.
- Grippando C, Pantanali F, Paolantonio EG, et al. *Prevalence of malocclusion in Italian schoolchildren and orthodontic treatment need*. Eur J Paediatr Dent. 2013;14:314-8.
- Grippando C, Pantanali F, Paolantonio EG, et al. *Orthodontic treatment timing in growing patients*. Eur J Paediatr Dent. 2013;14:231-6.
- Grippando C, Paolantonio EG, Pantanali F, et al. *Early orthodontic treatment: a new index to assess risk of Malocclusions in primary dentition*. Eur J Paediatr Dent. 2014;15:401-6.

## Letture consigliate

- Linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva*. Alla stesura del documento hanno partecipato esperti del Centro di Collaborazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'Epidemiologia Orale e l'Odontoiatria di Comunità di Milano, del Ministero della Salute, della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia, della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, della Società Italiana di Neonatologia, della Società Italiana di Odontoiatria Infantile, della Società Italiana di Pediatria, dell'Associazione Igienisti Dentali Italiani, della Federazione Italiana Medici Pediatri e del Movimento Italiano Genitori.
- Promozione e tutela della salute del bambino e dell'adolescente: criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale* – Quaderni del Ministero della Salute n.16, luglio-agosto 2012.

## TEST

### 1) Cosa è il ROMA Index?

- A Indice che valuta la crescita cranio-facciale del bambino
- B Indice di necessità di trattamento ortodontico
- C Indice utile per valutare la presenza di carie

### 2) Quali fattori prende in considerazione il ROMA Index?

- A Problemi dentali, problemi funzionali
- B Problemi sistemici, problemi cranio facciali
- C Tutte le precedenti

### 3) Quando bisognerebbe iniziare subito la cura ortodontica?

- A Grado 4 e 5 del ROMA Index
- B Grado 1 e 2 del ROMA Index
- C Tutti i gradi sono indicativi

### 4) Cosa si intende per *crossbite*?

- A Problematica sul piano trasversale, dove gli elementi dentari della mandibola risultano lingualizzati rispetto agli elementi dentari del mascellare superiore
- B Problematica sul piano trasversale, dove gli elementi dentari del mascellare superiore risultano lingualizzati rispetto agli elementi dentari mandibolari
- C Quando i denti di una arcata sono sovrapposti tra di loro per mancanza di spazio

### 5) Cosa si intende per *openbite*?

- A Problematica sul piano verticale, dove si riscontra una beanza tra incisivi superiori ed inferiori.
- B Problematica sul piano verticale, dove gli incisivi superiori coprono totalmente o quasi gli incisivi inferiori
- C Quando il sigillo labiale è incompetente

### 6) *Scissorbite*, dove l'elemento dentario postero-laterale dell'arcata superiore si ritrova completamente vestibolarizzato rispetto all'inferiore, a che età si può insorgere?

- A In dentizione decidua
- B Dopo i 12 anni
- C Tra i 9 e gli 11 anni

### 7) Qual è il valore ottimale dell'*overjet*?

- A 4 mm  $\pm$  2
- B 2 mm  $\pm$  2
- C 0 mm  $\pm$  2

### 8) In quale caso è necessario il trattamento ortodontico in età infantile, poiché tende a non risolversi o addirittura peggiorare con la crescita?

- A *Crossbite* anteriore e postero-laterale, III classi, retrognatismo mandibolare grave e *overjet* aumentato
- B III classi e *overjet* aumentato
- C *Crossbite* anteriore e postero-laterale e retrognatismo mandibolare

### 9) Il ROMA Index valuta:

- A Fornisce informazioni sul momento migliore per l'inizio del trattamento
- B Misura solo la severità della malocclusione
- C Tutte le risposte sono corrette

### 10) Il paziente in dentizione decidua può avere necessità di terapia ortodontica?

- A Solo se il bambino ha dolore
- B Solo nei casi in cui la presenza di malocclusione pregiudichi fortemente lo sviluppo dell'occlusione e/o la crescita facciale
- C È troppo presto, i bambini non collaborano

# Il trattamento con GH

Fabio Buzi

Direttore S.C. Pediatria, A.O. Ospedale C. Poma, Mantova

## INTRODUZIONE

L'ormone della crescita (GH) venne isolato per la prima volta nel 1956 e utilizzato per il trattamento del deficit di GH (GHD) a partire dagli anni '60 del secolo scorso<sup>1-3</sup>. Fino al 1985 veniva estratto da ipofisi umane, non essendo efficace il GH estratto da ipofisi di altri animali, a differenza di altri ormoni proteici, come ad esempio l'insulina. Questo ne condizionò la disponibilità su larga scala, e per molti anni il suo uso venne ristretto al trattamento di soggetti con deficit di GH severo. In seguito alla segnalazione di alcuni casi di malattia di Kreutzfeld-Jacob (encefalopatia grave degenerativa da virus lento) in soggetti che avevano ricevuto trattamento con GH<sup>4</sup> ed essendone stata definita, nel 1972, la struttura biochimica<sup>5</sup>, negli anni '80 venne iniziata la produzione di GH ricombinante umano (rhGH) con tecnica di ingegneria molecolare, rendendone quindi disponibile l'uso su larga scala in quantità praticamente illimitata. Da quel momento in poi la ricerca clinica si è sviluppata sull'uso del GH non solo nel GHD, ma anche in molte altre condizioni caratterizzate da bassa statura (BS), come la s. di Turner (TS), la bassa statura idiopatica (ISS), la BS secondaria a nato piccolo per età gestazionale (SGA), a insufficienza renale cronica (IRC), a s. di Noonan (NS), a s. di Prader-Willi (PWS), a difetto del gene SHOX e ad altre ancora.

## LE INDICAZIONI DEL GH E LA NOTA AIFA 39

In Europa le indicazioni del GH nell'età evolutiva approvate dall'EMA (*European Medicine Agency*) comprendono GHD, TS, PWS, SGA, difetto di SHOX e IRC; Negli USA a queste condizioni si aggiunge la ISS e la s. di Noonan.

In Italia l'utilizzo del GH è regolato, in particolare per quanto riguarda la rimborsabilità del farmaco da parte del SSN, dalla Nota AIFA (Agenzia Italiana del

Farmaco)<sup>39</sup>, che ammette, oltre alle condizioni approvate dall'EMA, il trattamento anche di forme di BS al di fuori delle indicazioni convenzionali solo previa approvazione di apposite Commissioni Regionali formate da esperti nel campo.

## DEFICIT DI GH (GHD)

Il GHD ha una frequenza che varia da 1:4000 fino a 1:10000 a seconda delle casistiche riportate; la ampia variabilità della frequenza è dovuta a differenze geografiche, a diversi criteri di selezione, all'ampia eterogeneità dei test usati per la diagnosi e alle diverse sensibilità e specificità dei kit commerciali per il dosaggio del GH<sup>6</sup>. Le cause di GHD sono diverse e possono essere suddivise in congenite e acquisite. La diagnosi di GHD idiopatico è di gran lunga la più frequente, e sottolinea la scarsa conoscenza della eziologia di questa condizione nonostante più di mezzo secolo di ricerca in questo settore. Con lo sviluppo della genetica e della biologia molecolare sono stati identificati difetti genici che spiegano condizioni di GHD precedentemente considerate idiopatiche, e il cui numero è destinato ad aumentare notevolmente: attualmente la genetica spiega solo il 10% circa delle forme di GHD, ma la percentuale aumenterà certamente nel tempo con l'estendersi delle conoscenze in campo genetico. Altre forme congenite sono associate a difetti anatomici cerebrali e cranio-facciali, la cui eziologia e patogenesi è stata in parte altrettanto spiegata dalla ricerca in genetica e biologia molecolare ed è certamente destinata a essere ulteriormente chiarita<sup>7</sup>. I geni più frequentemente implicati nella eziologia del GHD genetico sono quelli che codificano per la molecola del GH (GH1) e del recettore del GHRH (GHRHR), come pure quelli che codificano per i fattori di trascrizione coinvolti nella formazione dell'ipofisi e delle strutture adiacenti, i cui difetti portano a GHD più frequentemente associato a

deficit di altri ormoni ipofisari e a malformazioni delle strutture della linea mediana cerebrale, tanto più gravi quanto più temporalmente è a monte il gene coinvolto nella sequenza embrionale della formazione dell'area ipotalamo-ipofisaria (OTX2, HESX1, SOX2, SOX3, PROP1, POU1F1 e altri ancora) <sup>8</sup>.

Le forme secondarie di GHD riconoscono le stesse cause che interessano altri ormoni ipofisari (infiltrative, infiammatorie, tumorali, traumatiche, ischemiche, radianti, post-infettive, iatrogene, chirurgiche, ecc.) configurando quadri di GHD isolato, di panipopituitarismo o di deficit multipli di ormoni ipofisari.

L'iter diagnostico del GHD si basa sulla valutazione auxologica, sull'utilizzo di test farmacologici di stimolo della secrezione di GH e sull'*imaging* dell'area ipotalamo-ipofisaria (RMN)(Maghnie M et al 1999), dopo attenta esclusione di tutte le condizioni che possono associarsi a BS (malattie croniche, malassorbimento, sindromi ecc.), con eventuale ulteriore approfondimento genetico-molecolare in caso di sospetto di GHD di natura genetica. Questo modello diagnostico è sintetizzato bene nella Nota 39. Al di sotto dei 2 anni di vita i criteri sono contemporaneamente clinico-auxologici e di natura neuroradiologica: una crescita deficitaria in termini di HV o segni di ipopituitarismo e/o ipoglicemia associati ad anomalie anatomiche dell'area ipotalamo-ipofisaria (anomalia dell'adenipofisi associata ad anomalia del peduncolo e/o della neuroipofisi). Al di sopra dei 2 anni e per tutto il periodo accrescitivo fino al termine della pubertà (cioè inizio della fase cosiddetta "di transizione") la diagnosi deve basarsi invece sulla positività dei test farmacologici di stimolo previa aderenza a criteri auxologici ben definiti: statura da sola al di sotto delle 3 DS dalla media per età e sesso (SDS) o al di sotto delle 2 SDS se associata a HV inferiore a 1 SDS o a perdita staturale di almeno 0,5 SDS in un anno, oppure statura non necessariamente al di sotto delle 2 SDS se associata a HV al di sotto delle 2 SDS in un anno o alle 1,5 SDS per 2 anni consecutivi. Allo stesso modo resta un criterio clinico la BS associata a dimostrazione neuroradiologica di malformazioni o lesioni ipotalamo-ipofisarie. La conferma di laboratorio si basa su una risposta secretoria di GH < 8 ng/ml dopo 2 test di stimolo farmacologico consecutivi (o < 20 ng/ml se il test utilizzato è quello combinato arginino + GHRH). Questi criteri riconosco-

no alla loro base e sono in linea con le diverse raccomandazioni di consenso sulla diagnosi e trattamento del GHD <sup>9</sup>. Il cut-off di 8 ng/ml (rispetto al precedente di 10, ancora mantenuto nella maggior parte dei diversi Paesi) rispecchia l'aumentata sensibilità degli attuali metodi di dosaggio del GH <sup>10</sup>. Al raggiungimento della statura definitiva (finale o quasi-finale, normalmente definita come guadagno staturale a pubertà completa, sotto trattamento con GH, di meno di 2 cm/anno o a completa saldatura delle cartilagini di accrescimento valutata per mezzo di RX della mano sinistra) viene sospeso il trattamento per almeno 1 mese e viene rivalutata la secrezione di GH per stabilire se interrompere la terapia o proseguirla nell'età di transizione (definita come quella compresa tra il raggiungimento della statura finale e i 25 anni). La Nota 39 esclude questa rivalutazione nei soggetti con GHD causato da mutazione genetica documentata o con panipopituitarismo congenito o acquisito organico. La rivalutazione viene effettuata per mezzo di test di stimolo per GH con ipoglicemia insulino-indotta (ITT, *insulin tolerance test*), con picco di GH dopo stimolo < 6 ng/ml, o per mezzo del test GHRH + arginina, con picco dopo stimolo < 19 ng/ml. L'importanza della prosecuzione del trattamento in età di transizione si basa sugli effetti metabolici del GH, e in particolare sul suo importante ruolo nell'acquisizione del picco di massa ossea, che si verifica appunto dalla fine della pubertà alla metà circa della terza decade di vita <sup>11, 12</sup>. La possibilità di proseguire poi il trattamento in età adulta è altrettanto regolamentata dalla Nota 39 stessa.

La terapia con GH del GHD è in effetti l'unica indicazione del farmaco come trattamento propriamente sostitutivo, in quanto in tutte le altre indicazioni il suo utilizzo è più di natura farmacologica. Gli obiettivi principali del trattamento sono quello di accelerare la crescita staturale facendo acquisire al bambino/a una statura il più possibile vicina a quella dei suoi coetanei e quello di fargli/farle ottenere una statura finale il più possibile adeguata al suo bersaglio genetico. A questi obiettivi "auxologici" si sono aggiunti in tempi più recenti altri obiettivi più specificamente "metabolici": migliorare la composizione corporea, la mineralizzazione ossea, la funzione cardiovascolare e la qualità di vita.

Nonostante un'esperienza ormai più che cinquantennale nel trattamento del GHD con GH, non esistono

ancora certezze sul miglior regime terapeutico, sulla dose ottimale e sulla previsione dell'efficacia del trattamento<sup>8</sup>. C'è generale consenso su una dose che varia da 0,20 a 0,35 mcg/kg/die, suddivisa in 6 o 7 dosi settimanali, o di 5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (metodo di dosaggio più appropriato soprattutto nei soggetti obesi)<sup>13</sup>. Se il trattamento è iniziato precocemente la risposta in termini di FH è eccellente<sup>7</sup>: il guadagno staturale medio è calcolato intorno ai 30 cm<sup>20</sup> e dipende da diverse variabili<sup>14-19</sup>: alcune direttamente correlate, come peso alla nascita, severità del deficit, dose e durata del trattamento, Ht all'inizio della pubertà, frequenza delle iniezioni, aderenza e compliance del paziente e della famiglia, e altre, come età all'inizio del trattamento, inversamente correlate. È comunque da tutti riconosciuta l'efficacia del GH nel promuovere la crescita staturale, la HV e nel migliorare la statura finale dei pazienti trattati. La statura finale varia tra -1,7 e -0,6 SDS a seconda delle casistiche<sup>21, 16, 22</sup>; alcuni autori hanno riportato un effetto dose-dipendente e una maggiore efficacia di un incremento della dose in età adolescenziale<sup>23, 24</sup>, anche se questi aspetti restano controversi, specie in termini di statura finale<sup>25-27</sup>. I dati derivanti dal più ampio database internazionale di pazienti trattati con GH (KIGS) confermano l'efficacia del trattamento: il campione è costituito da più di 56000 pazienti derivanti da più di 50 Paesi, per più di 156000 anni-trattamento con GH<sup>28</sup>. L'analisi dei dati derivanti da 1258 pazienti con GHD idiopatico (isolato o associato ad altri deficit ipofisari) ha dimostrato il raggiungimento di una FH nel range di normalità in più del 70% dei pazienti, tenuto conto dell'ampia variabilità delle dosi utilizzate nei diversi Paesi<sup>22</sup>. Un problema molto dibattuto è la ampia variabilità di risposta al trattamento anche tra pazienti apparentemente sovrapponibili dal punto di vista auxologico. Le variabili che possono spiegare queste differenze non sono solo legate, come già detto, ai diversi criteri di selezione dei pazienti, ma anche a numerosi altri fattori, come l'assetto genico di ciascun individuo e, non trascurabile, l'aderenza e la compliance al trattamento<sup>29</sup>. Sono stati a questo proposito elaborati metodi e algoritmi matematici con la finalità di poter prevedere la risposta al trattamento individuando possibili fattori predittivi della stessa e quindi personalizzare e ottimizzare il trattamento<sup>14, 30</sup>. Questi metodi sono però in grado di

spiegare la variabilità della risposta al trattamento per un 40%-60% al massimo, la restante variabilità essendo probabilmente dovuta a fattori genetici individuali. Un criterio per ottimizzare la risposta al trattamento con GH è stato proposto da Cohen et al.<sup>31</sup>. In uno studio multicentrico randomizzato di 2 anni di trattamento, questi autori hanno mostrato come, titolando la dose di GH in modo da ottenere livelli di IGF-I nel range alto-normale (quartile superiore, intorno ma non > 2 SDS), si osservava una risposta accrescitiva migliore rispetto alla dose basata sul peso o a una dose che mantenesse le IGF-I nella fascia bassa della normalità (intorno alle 0 SDS). Il campione era formato da pazienti con GHD e con ISS; la dose basata sul peso era di 40 mcg/kg/die, quindi più elevata rispetto alle dosi correntemente utilizzate in Europa per il GHD. Tuttavia la titolazione ai livelli più elevati di IGF-I implicava una dose di GH 2,5 volte più alta rispetto alle altre 2 modalità, con incremento dei costi e riserve sulla sicurezza a lungo termine del trattamento. Nella revisione finale dello studio originale gli autori confermano una migliore risposta nei soggetti con GHD associato ai più bassi livelli di IGF-I pre-trattamento e una migliore risposta al trattamento nel GHD rispetto alla ISS. Inoltre, a parità di livelli medi di IGF-I nei diversi trattamenti, nei soggetti trattati con il criterio della titolazione si osservavano livelli di IGF-I meno frequentemente superiori alle 2 SDS rispetto a quelli trattati in base al peso corporeo. Gli autori concludono quindi che il sistema di dosaggio del GH in base alla titolazione su IGF-I permette non solo migliori risultati ma è anche vantaggioso anche sul piano della sicurezza a lungo termine. Anche sul piano economico, il metodo di titolazione si rivela vantaggioso, poiché la quantità di GH utilizzata in base alla titolazione delle IGF-I alle 0 SDS è inferiore a quella utilizzata in base al peso corporeo<sup>31</sup>. Un altro possibile approccio alla ottimizzazione del trattamento potrebbe consistere nell'applicare nella pratica clinica uno dei modelli matematici predittivi della risposta accrescitiva<sup>30</sup>. Questo approccio è stato analizzato in uno studio multicentrico di 2 anni di trattamento di soggetti con GHD e ISS, in cui i pazienti (n° 152) sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento, uno standard (0,043 mg/kg/die) e uno personalizzato in base a un modello predittivo<sup>32</sup>. Il gruppo trattato in base al modello predittivo ha ottenuto nel breve termine un guadagno significativo

in termini di differenza tra HtSDS e SDS del target genetico; la dose media di GH nei 2 gruppi era sovrapponibile (0,040 mg/kg/die) e allo stesso modo i livelli medi di IGF-I, sebbene nel gruppo "personalizzato" la dose di GH massima è risultata in singoli casi elevata (fino a 0,1 mg/kg/die) e in 9 casi i livelli di IGF-I hanno superato le 3 SDS, con evidenti implicazioni sulla possibile sicurezza del trattamento a lungo termine. È evidente come, allo stato attuale, sia prudente monitorare il trattamento e aggiustare la dose di GH in modo che le IGF-I rimangano entro livelli di sicurezza (tra le 0 e le +2 SDS) <sup>31</sup>.

Come già detto, parte della variabilità osservata nella risposta al trattamento di pazienti con GHD potrebbe essere attribuita a fattori genetici, e in particolare a quelli correlati al legame del GH al suo recettore (GHR) e alla successiva cascata post-recettoriale che porta alla sintesi di IGF-I <sup>33</sup>. Un polimorfismo comune del GHR che consiste nella delezione dell'intero esone 3 del GHR (GHRdel3) è stato associato a una migliore risposta al GH in soggetti con ISS e SGA <sup>34</sup>. I successivi studi sulle stesse categorie di pazienti e su pazienti con GHD e TS sono stati però contraddittori, con studi che confermavano un vantaggio del GHRdel3 anche in GHD <sup>35, 36</sup> e altri che non osservavano vantaggio significativo sulla HV e sul guadagno staturale a breve termine nei pazienti con GHD <sup>37-41</sup>. In altre categorie di pazienti (SGA, ISS, TS) i risultati sono stati altrettanto contraddittori <sup>41-44</sup>. Un'ampia e completa meta-analisi ha evidenziato come i vantaggi del GHRdel3 sulla risposta al trattamento con GH, seppur modestamente positivi in alcune categorie di pazienti, siano limitati al primo anno di trattamento e di minima rilevanza clinica <sup>45</sup>. Le ragioni di questi risultati contrastanti fra loro sono probabilmente dovute a vari fattori: eterogeneità dei gruppi trattati, diversi contesti etnici, pazienti con diverse cause di BS, pazienti con GHD isolato e altri con panipoptuitarismo o MPH, diversi dosaggi di GH, campioni studiati di dimensioni limitate. Per quanto riguarda il GHD, isolato o associato ad altri deficit ipofisari, Jorge et al. <sup>35</sup> hanno osservato un significativo incremento in HV e una migliore FH in pazienti con almeno 1 allele GHRdel3 rispetto a quelli omozigoti per GHRfl. Studi successivi non hanno confermato questi risultati <sup>37-41</sup>. Altri polimorfismi, sia del GHR che di geni che codificano per altri componenti dell'asse GH-IGF

(IGFBP3, IGF-1, ecc.) sono stati associati a differenze nella risposta al trattamento, ma i dati sono limitati al 1° anno di trattamento e necessitano di conferme con studi più estesi <sup>41, 46-48</sup>.

Al di là di tutti questi aspetti, probabilmente il fattore principale che limita la risposta al trattamento è la scarsa compliance e aderenza allo stesso, sia da parte del paziente che dei suoi familiari <sup>29</sup>. Una recente revisione dei diversi studi su questo aspetto ha evidenziato che dal 5% fino all'85% dei pazienti perde almeno qualche dose di GH <sup>49</sup>, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla diagnosi di BS. È stato dimostrato che la perdita di 2-3 dosi/settimana è in grado di ridurre la HV nell'arco di 6 mesi di trattamento di più di una SDS <sup>29</sup>. È importante quindi pensare a questa possibilità in caso di scarsa o assente risposta al trattamento che non sia spiegata da errori nelle modalità o nel dosaggio di somministrazione (es. sottocute e non intradermica, corretto uso del dispositivo, corretto caricamento dello stesso, ecc.) e prima di rivedere la diagnosi di GHD: una serena e chiara discussione con il paziente e con i suoi familiari sulle finalità e i vantaggi della terapia e sulle modalità di somministrazione della stessa potrà essere di primaria importanza per il successo del trattamento.

Un aspetto molto importante e dibattuto è quello della sicurezza del trattamento con GH, specie nel lungo termine, e soprattutto per quanto riguarda il rischio di neoplasie e di accidenti vascolari, in particolare dopo le recenti segnalazioni dallo studio francese SAGhE <sup>50</sup>. Nell'insieme, da tutti i dati finora raccolti analizzando le migliaia di "anni-terapia" fornite dai database internazionali, il trattamento risulta sicuro, sempre che vengano utilizzate le dosi raccomandate delle linee-guida contenute nelle pubblicazioni di consenso <sup>51, 9</sup>. Una ampia trattazione è stata pubblicata recentemente <sup>8</sup>, che prende in considerazione tutti i possibili effetti del trattamento con GH in età pediatrica a breve, medio e lungo termine (sistema nervoso e sulla sfera cognitiva, apparato cardiovascolare, metabolismo calcio fosforico, osso, composizione corporea, metabolismo glucidico e rischio di diabete mellito, rischio di neoplasie), alla quale si rimanda per approfondimento. La raccomandazione principale è quella di mantenere il trattamento con GH entro livelli di sicurezza soprattutto monitorando il livello di IGF-I <sup>31</sup>.

## SINDROME DI TURNER

La TS è l'unica monosomia vitale, la più frequente cromosomopatia nella femmina e una delle principali cause di bassa statura nel sesso femminile. È dovuta ad assenza completa di un cromosoma X (cariotipo 45,X), a mosaicismo (es. 46XX/45X ecc.) o ad anomalie strutturali di un cromosoma X (es. cromosoma ad anello, isocromosoma, ecc.). Le caratteristiche principali sono la bassa statura e l'infertilità, associate a un ampio spettro di altre anomalie associate, come pterigium colli, cubito valgo, ipertelia, torace a corazza, dimorfismi faciali, rene a ferro di cavallo, anomalie cardiache (es. stenosi della polmonare) e molte altre ancora. La sua frequenza è di 1:2000/1:2500 femmine nate vive. La BS ne è una caratteristica praticamente costante; la sua origine è probabilmente multifattoriale, ma un ruolo centrale sembra giocare la aploinsufficienza del gene SHOX<sup>52</sup>, così come altre delle anomalie presenti nella sindrome derivano dalla aploinsufficienza di geni presenti sulla X<sup>53</sup>. Esistono carte di crescita specifiche per la TS<sup>54,55</sup>; la produzione e la secrezione di GH nella TS è normale, così come i livelli circolanti di IGF-I<sup>56</sup>. La TS è stata una delle prime condizioni di BS con normale secrezione di GH ad essere trattata, e i primi studi sistematici e a lungo termine risalgono agli anni '80 del secolo scorso<sup>57,58</sup>; attualmente è ben chiaro che il trattamento con GH è efficace nel migliorare la velocità di crescita e la statura finale nella TS, che nelle pazienti non trattate è in media 20 cm inferiore a quella della popolazione normale<sup>53</sup>. Nel primo studio randomizzato controllato sul trattamento con GH di pazienti con TS (età all'inizio trattamento 7-13 anni) il *Canadian GH Advisory Committee*<sup>129</sup> ha confermato l'efficacia del trattamento riportata dai numerosi studi precedenti<sup>57,60</sup>. Il trattamento (61 pazienti, durata media 5,7 anni; dose 0,3 mg/kg/settimana) ha portato a un guadagno staturale medio finale di 7,2 cm rispetto ai controlli non trattati. I fattori predittivi di una migliore statura finale erano: maggior statura all'inizio del trattamento, maggior statura dei genitori, minore età all'inizio del trattamento, maggior durata e maggior dose del trattamento.

In uno studio su 88 TS trattate prima dei 4 anni di età, Davenport<sup>61</sup> et al. hanno dimostrato che il trattamento precoce non solo previene il peggioramento della Ht-SDS ma normalizza la statura già dopo 2 anni di trat-

tamento, con un profilo di sicurezza analogo a quello osservato nelle pazienti di età superiori. L'opportunità di iniziare il trattamento il più precocemente possibile è stata confermata da un più recente studio su pazienti allo stesso modo trattate a partire da un'età inferiore ai 4 anni<sup>62</sup>. A questo proposito, le raccomandazioni sull'inizio del trattamento del *TS Consensus Study Group* del 2007<sup>63</sup> indicano di iniziare il trattamento non appena si osservi un declino dei percentili di statura sulla curva di crescita della popolazione normale. La dose raccomandata, maggiore di quella utilizzata per il trattamento del GHD, è di 0,035-0,050 mg/kg/die in somministrazioni quotidiane o 6 giorni su 7 alla settimana. Come già accennato, il profilo di sicurezza è buono e non differisce da quello del GHD<sup>64</sup>; sono stati elaborati metodi predittivi della risposta al trattamento che possono essere utilizzati per individuare la terapia nelle singole pazienti<sup>65</sup>, anche se la raccomandazione di consenso è di basare il dosaggio non solo sulla risposta individuale al trattamento ma anche sui livelli di IGF-I, che devono essere mantenuti entro i limiti di sicurezza<sup>66</sup>.

Fin dei primi studi sul trattamento della BS nella TS è stato proposto l'uso di steroidi anabolizzanti, e in particolare dello steroide androgeno non aromatizzabile oxandrolone (Ox)<sup>57</sup>. Tutti gli studi eseguiti con l'associazione GH + Ox hanno evidenziato un vantaggio della terapia associata rispetto al solo GH; due recenti studi europei hanno confermato queste osservazioni con un guadagno di ulteriori 2,3 e 4,5 cm rispettivamente<sup>67,68</sup> nei confronti del solo GH, senza comparsa di effetti indesiderati. In Italia l'Ox è stato ritirato dal commercio e il suo uso sarebbe comunque considerato *off-label*.

## DIFETTO DEL GENE SHOX

Il gene SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) è un gene che mappa sul cromosoma X e la cui aploinsufficienza si associa a BS, ritenuta allo stesso modo la principale responsabile della BS nella TS. I soggetti con difetto del gene SHOX presentano BS, deformità di Madelung, palato ogivale e altri possibili segni associati come valgismo dei gomiti, brevità e/o curvatura dell'avambraccio, deformità del polso, dislocazione dell'ulna, ipertrofia muscolare e alterato rapporto tronco/arti. È stato sviluppato un sistema di

punteggio per la diagnosi di difetto di SHOX in base ai segni descritti<sup>69</sup>. L'uso del GH nel deficit di SHOX è stato approvato dalla FDA nel 2006 ed è stato aggiunto alle indicazioni approvate dalla Nota AIFA nell'ultima revisione del 2014 in Italia.

Il GH migliora la velocità di crescita e la statura finale nei soggetti con deficit di SHOX anche se la statura finale rimane al di sotto della media. Gli studi a medio termine sull'uso del GH in questa categoria di pazienti hanno mostrato un guadagno in Ht non diverso da quello osservato nelle pazienti con TS trattate con GH e significativamente migliore che nei soggetti con deficit di SHOX, con un guadagno della Ht di 1,1 SDS rispetto ai valori pre-trattamento<sup>70</sup>. Poiché nei soggetti con deficit di SHOX la crescita prepuberale sembra normale mentre quella puberale pare influenzata da una precoce fusione delle cartilagini di accrescimento, potrebbe essere utile un trattamento combinato GH + analogo del GnRH nel tentativo di rallentare il processo puberale con miglioramento della statura finale<sup>71</sup>. In uno studio multicentrico prospettico randomizzato sul trattamento con GH di soggetti con deficit di SHOX (n°: 49) e TS (n°: 24) fino alla statura finale, Blum et al.<sup>72</sup> hanno dimostrato che il trattamento con GH nel deficit di SHOX mostra efficacia a lungo termine simile a quella osservata nelle pazienti con TS. Il guadagno in termini di Ht-SDS dall'inizio del trattamento alla FH infatti era sovrapponibile nel deficit di SHOX (media  $\pm$  SEM:  $1,34 \pm 0,18$ ) e nella TS ( $1,32 \pm 0,22$ ); inoltre, il 57% dei pazienti con deficit di SHOX e il 32% delle pazienti con TS raggiungevano una FH al di sopra delle -2 SDS. Nell'insieme si può concludere che, come nella TS, anche nella BS associata a SHOX il trattamento con GH, alle stesse dosi usate nella TS, sembra produrre vantaggi sulla FH dei soggetti trattati. Negli studi finora condotti sul deficit di SHOX non sono stati riportati eventi avversi degni di nota.

In Italia la Nota AIFA 39 comprende il deficit di SHOX tra le indicazioni al trattamento con GH fino al raggiungimento della FH. La dose consigliata è la stessa indicata nella TS.

## SGA

A seconda dei criteri di definizione, tra il 3% e il 10% dei neonati nasce piccolo per età gestazionale (SGA). Il bambino nato SGA è a maggior rischio di BS du-

rante la crescita e al raggiungimento della statura definitiva; inoltre sembra presentare aumentato rischio di insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2, obesità e malattie cardiovascolari, cioè di sindrome metabolica, in età adulta<sup>73,74</sup>.

Circa il 10% dei bambini nati SGA rimane sotto le -2 DS per altezza durante l'infanzia e l'adolescenza fino all'età adulta<sup>74,76</sup>; inoltre, negli SGA che non presentano crescita di recupero entro i 2 anni di vita il rischio di bassa statura a 18 anni è di 5,2 in quelli piccoli per peso e di 7,1 in quelli piccoli per lunghezza<sup>77</sup>. In uno studio a lungo termine di 213 SGA confrontati con 272 AGA (Appropriati per età gestazionale), il 13,6% degli SGA aveva una statura finale a 20-21 anni > 2 SD sotto la media, a differenza del solo 1,8% degli AGA<sup>78</sup>.

Il bambino nato SGA che non abbia presentato crescita di recupero (cioè sopra le -2 DS dalla media) entro 2-3 anni di età e che stia crescendo a una HV media o sotto la media per l'età può trarre vantaggio da una terapia con GH<sup>79,80</sup>, dopo esclusione delle altre cause di bassa statura, come già detto a proposito del GHD. Una valutazione di routine della secrezione di GH nei bambini di BS nati SGA (SGA-BS) non è obbligatoria, anche se vi sono dati che suggeriscono una certa ricorrenza di bassi livelli di secrezione spontanea di GH e diminuiti livelli circolanti di marker di secrezione di GH, come IGF-I. La raccomandazione vigente è che vengano eseguiti test di secrezione di GH quando si sospetti un deficit di GH su base clinica o biochimica<sup>75</sup>. Al contrario, la misurazione dei livelli circolanti di IGF-I prima dell'inizio della terapia con GH non solo fornisce un parametro basale nei confronti del quale valutare la risposta biochimica alla terapia con GH, ma serve anche come test di screening per il possibile deficit di GH in questa popolazione<sup>76</sup>, oltre che per confrontare l'incremento dei livelli di IGF-I e mantenerli quindi entro limiti di sicurezza. Come atteso, infatti, la terapia con GH in bambini SGA di BS produce un incremento dose-dipendente delle concentrazioni sia di IGF-I che di IGFBP-3.

L'obiettivo iniziale della terapia con GH è quello di accelerare la crescita nei primi anni quanto più possibile, inducendo inizialmente una crescita di recupero (CDR) e mantenendo poi una normale crescita negli anni successivi; l'obiettivo finale è quello di ottenere

una normale statura da adulto<sup>74</sup>. Gli studi fino ad oggi effettuati hanno dimostrato che la risposta accrescitiva alla terapia con GH è tanto migliore quanto prima i bambini iniziano il trattamento e che l'età all'inizio del trattamento è una delle determinanti principali della risposta accrescitiva<sup>81, 82</sup>. L'altezza media dei genitori e la lunghezza alla nascita sono le sole variabili che sembrano predittive della statura da adulti in bambini nati SGA non trattati<sup>78</sup>. In bambini SGA-BS seguiti fino ad età adulta la terapia con GH ha effettivamente aumentato la statura adulta al di sopra di quella predetta, e molti pazienti hanno raggiunto la statura-bersaglio. Analizzando dati di 630 bambini SGA inclusi nel "Kabi International Growth Study" (KIGS), Ranke et al.<sup>83</sup> hanno sviluppato un modello predittivo che permette di individualizzare la terapia con GH in bambini SGA-BS. Nel loro modello, il 52% della variabilità della risposta accrescitiva nel primo anno di terapia poteva essere spiegata da alcune variabili: la dose di GH era la più importante, responsabile del 35% della variabilità nella risposta; altri fattori predittivi nel primo anno erano, in ordine di importanza: età all'inizio della terapia, SDS del peso all'inizio della terapia e SDS dell'altezza media corretta dei genitori (MPH-SDS). Il modello relativo al secondo anno mostrò invece che la HV nel primo anno di terapia con GH era la principale variabile predittiva. Questi dati suggeriscono che la statura finale può essere influenzata dalla risposta iniziale alla terapia con GH, che è dose-dipendente. Numerosi studi a breve, medio e lungo termine hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con GH negli SGA-BS<sup>84-91</sup>. Studi di trattamento a lungo termine con GH, a partire dai circa 8 anni di età e per successivi 7-8 anni, con dosi di 33 o 67 µg/kg per giorno (0,22 o 0,48 mg/kg/settimana), suggeriscono che il GH è efficace nell'aumentare la statura adulta di 1 o più SDS<sup>86-91</sup>. Un'analisi dei dati di statura finale da vari trial clinici pubblicati suggerisce che in bambini SGA-BS in cui la terapia con GH viene iniziata a un'età media di 5 anni e a una dose di 0,48 mg/kg/settimana per 10 anni si verifica un guadagno in statura adulta di circa 0,4 SDS maggiore rispetto a quella ottenuta con la dose di 0,22 mg/kg/settimana, suggerendo quindi un effetto dose-dipendente, almeno nei primi 4-5 anni di terapia<sup>88</sup>, anche se questa osservazione non è stata confermata da altri autori<sup>91</sup>.

Vi è una notevole variabilità nella risposta accrescitiva alla terapia con GH in bambini SGA-BS, anche dopo aver effettuato adeguate correzioni per altezza dei genitori, età all'inizio del trattamento e durata del trattamento stesso<sup>89</sup>. Come in altre indicazioni al trattamento con GH, i bambini SGA con il maggior deficit staturale aggiustato per bersaglio genetico (*mid-parental height*: MPH) rispondono meglio al trattamento<sup>92, 86</sup>. Altri studi dimostrano, come per altre categorie di pazienti con BS, che tanto più giovani sono i bambini all'inizio del trattamento tanto meglio rispondono al GH<sup>92-94</sup>. In una meta-analisi dei 4 studi controllati (per un totale di 391 pazienti) sul trattamento con GH degli SGA-BS, Maiorana e Cianfarani comunque concludono che la FH dei soggetti trattati era in media maggiore di 0,9 SDS rispetto ai controlli, senza apparente vantaggio delle dosi più elevate rispetto a quelle standard<sup>95</sup>.

Poiché molti soggetti SGA-BS giungono all'osservazione in età peripuberale, quando la maturazione epifisaria è già avanzata, è stato proposto il trattamento combinato GH con analogo del GnRH nel tentativo di ritardare lo sviluppo puberale e migliorare la FH<sup>96</sup>. Due recenti studi evidenziano il vantaggio di una dose più elevata di GH in età puberale (0,067 mg/kg/die vs la dose standard di 0,033 mg/kg/die) e suggeriscono l'uso combinato GH + GnRHa nei soggetti che iniziano il trattamento con una statura più bassa all'esordio puberale<sup>97</sup>.

Per ottimizzare la risposta terapeutica, comunque, il trattamento con GH deve essere continuativo e non intermittente<sup>98</sup>; dopo sospensione della terapia si osserva infatti una decisa "catch-down growth"<sup>89</sup>. A differenza di quanto discusso a proposito della ottimizzazione del dosaggio nel GHD, recenti dati sulla titolazione della dose di GH sui livelli di IGF-I nella popolazione SGA non sembra essere vantaggiosa, indicando un ruolo centrale della resistenza alla IGF-I nello SGA e la contemporanea eterogeneità della popolazione SGA<sup>99</sup>.

Dato il noto rischio metabolico degli SGA<sup>73</sup>, il metabolismo glucidico deve essere regolarmente controllato durante la terapia con GH, valutandolo prima dell'inizio della terapia (OGTT) e misurando glicemia a digiuno e insulinemia una volta all'anno durante il trattamento. Non sono stati riportati eventi avversi sui

livelli di glicemia e di Hb glicosilata in soggetti prepuberi trattati con GH in modo continuativo alla dose di 0,24 o 0,48 mg/kg/settimana per 6 anni <sup>100</sup>. In un altro studio <sup>101</sup>, sebbene le concentrazioni di insulina, di Hb glicosilata e il punteggio di sensibilità insulinica (misurato con il modello di valutazione omeostatico – HOMA – e con il QUICKI) aumentassero leggermente in bambini SGA-BS sotto trattamento, queste variazioni non risultavano statisticamente significative. Anche se è stato osservato che bambini SGA-BS tendono a sviluppare più elevati livelli di insulina a digiuno e relativa resistenza insulinica durante il trattamento con GH <sup>81, 102</sup>, queste variazioni sono reversibili una volta sospeso il trattamento <sup>91, 100</sup>. In giovani adulti SGA-BS trattati con GH durante l'infanzia per un periodo medio di 7,3 anni, non si osservava aumentato rischio di sindrome metabolica o di diabete tipo 2 dopo un periodo medio di sospensione del GH di 6,5 anni, in confronto con soggetti nati SGA che non avevano ricevuto trattamento con GH <sup>103</sup>. Resta tuttavia la raccomandazione di attuare uno screening del metabolismo glucidico (livelli di insulina e glicemia a digiuno e postprandiali) prima di iniziare trattamento con GH in questi pazienti, con misure più stringenti per i soggetti obesi o con altri fattori di aumentato rischio, come *acanthosis nigricans*, appartenenza a gruppi etnici a rischio e una storia familiare di diabete mellito tipo 2 <sup>76</sup>.

Composizione corporea, pressione arteriosa e metabolismo lipidico sembrano invece migliorare con il trattamento con GH nei bambini SGA-BS, con aumento della massa magra senza significative variazioni della massa grassa, riduzione della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo totale e HDL <sup>104-106</sup>.

L'EMA nel 2003 ha approvato il trattamento degli SGA con GH a partire dall'età di 4 anni. La dose consigliata è di 0,25 mg/kg/settimana (0,035 mg/kg/die o 1 mg/m<sup>2</sup> s.c./die). In Italia la Nota Aifa 39 conferma la prescrivibilità e la rimborsabilità del GH per i bambini SGA-BS secondo i seguenti criteri: peso alla nascita al di sotto delle 2 SDS secondo le tavole di Bertino et al. <sup>107</sup> e/o lunghezza alla nascita uguale o inferiore alle 2 SDS secondo le stesse tavole, a partire dall'età di 4 anni, con statura uguale o inferiore alle 2,5 SDS e HV inferiore al 50° percentile, fino al raggiungimento della statura definitiva.

## SINDROME DI PRADER-WILLI (PWS)

La PWS è una rara condizione genetica (incidenza 1:25000 nati vivi) caratterizzata da ipotonia, iperfagia, eccesso ponderale, BS, estremità piccole, dimorfismi faciali, ritardo psicomotorio, ipogonadismo e disturbi comportamentali. È dovuta a mancata espressione di geni paterni localizzati sul Cr. 15 (15q11-q13) dovuta a delezione, disomia uniparentale materna, difetto del centro di imprinting o traslocazioni bilanciate <sup>108</sup>.

Il razionale del trattamento con GH si basa sulle conoscenze delle comorbidità di questa condizione, che assomigliano a quelle osservabili nel GHD (ad es. ridotta forza muscolare, alterata composizione corporea, basso consumo energetico, ridotta crescita staturale anche in presenza di eccesso ponderale). La maggior parte dei bambini con PWS mostra insufficiente secrezione di GH e bassi livelli di IGF-I, ridotte risposte agli stimoli farmacologici per il GH e diminuita secrezione spontanea di GH nelle 24 ore <sup>109-112</sup>.

Il primo studio a breve termine sul trattamento con GH di bambini affetti da PWS risale al 1987 <sup>113</sup>, seguito poi da numerosi e più ampi studi i cui risultati sono certamente positivi, mostrando miglioramento della composizione corporea, della HV e della FH <sup>114-116</sup>. Anche dal punto di vista della sicurezza il trattamento è rassicurante <sup>116-118</sup>. L'uso del GH anche nei pazienti più giovani sembra sicuro ed efficace anche nel ridurre le differenze tra questi piccoli pazienti e i loro coetanei <sup>118</sup>; tuttavia è importante comprendere che il GH non è in grado di risolvere completamente problemi come la BS e la relativa ipotonia, e soprattutto non elimina l'adiposità, per la quale è sempre importante associare strategie di controllo dell'introito calorico. Sono state recentemente pubblicate Linee Guida di Consenso sulla terapia con GH nei pazienti con PWS <sup>119</sup>. La dose di GH consigliata è inizialmente di 0,5 mg/m<sup>2</sup> s.c. con successivo graduale incremento verso la dose raccomandata di 1 mg/m<sup>2</sup> s.c., equivalente a circa 0,035 mg/kg/die, monitorando i livelli di IGF-I che devono rimanere entro le 2 SDS per età e sesso. I criteri di esclusione dal trattamento con GH comprendono obesità severa, diabete mellito non controllato, apnea ostruttiva nel sonno (dimostrata tramite polisonnografia), neoplasia in atto e psicosi attiva. Questi criteri di esclusione sono elencati anche nella Nota AIFA 39. Il

trattamento può essere iniziato già a 2 anni di età, prima dello sviluppo dell'obesità. Sono stati riportati casi di morte improvvisa in pazienti gravemente obesi con PWS durante trattamento con GH: in questi casi il trattamento può essere iniziato solo dopo studi polisomnografici che escludano la presenza di apnee notturne. Per tutte queste ragioni è di primaria importanza un attento monitoraggio degli aspetti di sicurezza durante la terapia con GH di questi pazienti.

### INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (CRF: CHRONIC RENAL FAILURE)

Il ritardo accrescitivo è una caratteristica pressoché costante delle nefropatie croniche e in particolare dell'insufficienza renale cronica, con caratteristiche di irreversibilità, a differenza da altre patologie croniche pediatriche. La genesi del ritardo di crescita e della BS è multifattoriale e comprende stato nutrizionale deficitario e comorbidità diverse, come anemia, disordini dell'osso e del metabolismo calcio-fosforico, disordini elettrolitici, trattamento con farmaci steroidei e alterazioni endocrine, in particolare dell'asse ipofisi-IGF-I<sup>120</sup>. In particolare, la secrezione di GH è normale o addirittura aumentata, a causa probabilmente del diminuito feed-back negativo delle IGF-I; vi è inoltre un certo grado di resistenza al GH, dovuta a diminuiti livelli di GHBP e diminuita densità epatica di recettori del GH, proporzionali alla disfunzione renale; nell'uremia inoltre vi è diminuzione di attivazione di JAK2 e traduzione di STAT (fattori della cascata post-recettoriale del GH) e quindi diminuita trasmissione del segnale del GH stesso<sup>121</sup>. Nella CRF, in particolare, il deficit accrescitivo è fortemente legato ai livelli di IGF e delle IGF-BP: la diminuita clearance renale di IGF-BP porta a elevati livelli di queste BP, e in particolare di IGF-BP1, con minori livelli di IGF-I libera biologicamente attiva. Il razionale per l'utilizzo del GH nella CRF si basa quindi sulla biodisponibilità di IGF-I nella condizione di insufficienza renale. Il GH sembra ristabilire la disponibilità di IGF-I attiva, incrementando la sintesi epatica di IGF-I e solo minimamente quella di IGF-BP1, e ristabilendo quindi l'equilibrio tra IGF-I e IGF-BP con maggiore disponibilità di IGF-I libera<sup>120</sup>.

L'efficacia della terapia con GH nella promozione della crescita nella CRF è ormai da tempo riconosciuta<sup>122</sup>; i primi studi in tal senso risalgono agli anni

'80<sup>123, 124</sup>, e tutti i lavori scientifici prodotti successivamente su più ampia scala e su più ampi campioni di pazienti concordano sull'efficacia del GH nel migliorare la HV e la statura finale dei pazienti trattati rispetto alla Ht-SDS all'inizio del trattamento<sup>125, 126</sup>. I fattori meno favorevoli per quanto riguarda la risposta al trattamento sembrano essere il maggior ritardo accrescitivo e la terapia dialitica<sup>126</sup>; al contrario, i fattori predittivi di una migliore risposta sono risultati essere l'età all'inizio del trattamento, il peso in SDS, il tipo di nefropatia, il tasso di filtrazione glomerulare e la dose di GH<sup>127</sup>. Nell'insieme, il guadagno staturale cumulativo è positivamente influenzato dalla durata totale del trattamento e negativamente da quanto più bassa è la statura all'inizio della terapia e dall'età di inizio della dialisi. Il 65% dei pazienti con CRF trattati raggiunge una FH nel range di normalità, anche se la FH raggiunta è inferiore al potenziale genetico<sup>125</sup>; nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto renale, anche se in trattamento con farmaci immunosoppressori (steroidi compresi) la terapia con GH ha dimostrato di indurre un incremento significativo della crescita specie se utilizzata da prima della pubertà fino al raggiungimento della FH<sup>128</sup>.

La Nota AIFA 39 comprende la BS secondaria a CRF tra le indicazioni al trattamento con GH senza necessità di valutazione ormonale, fino a raggiungimento della FH. La dose raccomandata nel trattamento della CRF è più elevata rispetto a quella del GHD, ed è pari a 0,35 mg/kg/settimana, suddivisi in somministrazioni quotidiane o in 6 giorni su 7.

### Bibliografia

- 1 Prader A, Zachmann M, Poley JR, et al. *Long-term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients.* *Helv Paediatr Acta* 1967;22:423-40.
- 2 Soyka LF, Bode HH, Crawford JD, et al. *Effectiveness of long-term human growth hormone therapy for short stature in children with growth hormone deficiency.* *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:1-14.
- 3 Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, et al. *Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints.* *Arch Dis Child* 1971;46:745-82.
- 4 Abrams JY, Schonberger LB, Belay ED, et al. *Lower risk of Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients initiating treatment after 1977.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010;96:e1966-9.
- 5 Handwerker S, Pang EC, Aloj SM, et al. *Correlations in the structure and function of human placental lactogen and human growth*

- hormone. I. Modification of the disulfide bonds. *Endocrinology* 1972;91:721-7.
- 6 Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, et al. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 2002;58:233-41.
  - 7 Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;363:1977-87.
  - 8 Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in children and adolescence: recent advances. *Endocr Rev* 2014;35:376-432.
  - 9 Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143:415-21.
  - 10 Amed S, Delvin E, Hamilton J. Variation in growth hormone immunoassays in clinical practice in Canada. *Horm Res* 2008;69:290-94.
  - 11 Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-63.
  - 12 Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, et al. Dynamics of bone turnover in children with GH deficiency treated with GH until final height. *Eur J Endocrinol* 2000;142:549-56.
  - 13 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.
  - 14 Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-83.
  - 15 Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-41.
  - 16 Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res* 2001;55:88-94.
  - 17 Saenger P. Growth hormone in growth hormone deficiency. *BMJ* 2002;325:58-9.
  - 18 Cacciari E, Zucchini S, Cicognani A, et al. Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:733-9.
  - 19 Radetti G, Buzi F, Paganini C, et al. Treatment of GH-deficient children with two different GH doses: effect on final height and cost-benefit implications. *Eur J Endocrinol* 2003;148:515-8.
  - 20 Wit JM, Kamp GA, Ricken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996;39:295-302.
  - 21 Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002;325:70.
  - 22 Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2047-54.
  - 23 Cohen P, Bright GM, Rogol AD, et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:90-8.
  - 24 Mauras N, Attie KM, Reiter EO, et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3653-60.
  - 25 Coelho R, Brook CG, Preece MA, et al. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2008;70:85-8.
  - 26 Darendeliler F, Berberoğlu M, Ocal G, et al. Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children in the KIGS database (Pfizer International Growth Study). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:949-54.
  - 27 Howard SR, Butler GE. An analysis of the clinical and cost effectiveness of growth hormone replacement therapy before and during puberty: should we increase the dose? *Horm Res Paediatr* 2013;79:75-82.
  - 28 Cutfield WS, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, Turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res* 2009;71(Suppl 1):39-45.
  - 29 Cutfield 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.
  - 30 Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:1-11.
  - 31 Cohen P, Weng W, Rogol AD, et al. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:71-6.
  - 32 Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:483-90.
  - 33 Buzi F, Mella P, Pilotta A, et al. Growth hormone receptor polymorphisms. *Endocr Dev* 2007;11:28-35.
  - 34 Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, et al. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004;36:720-4.
  - 35 Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, et al. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1076-80.
  - 36 Rüz B, Janner M, Petkovic V, et al. Influence of growth hormone (GH) receptor deletion of exon 3 and full-length isoforms on GH response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:974-80.
  - 37 Pilotta A, Mella P, Filisetti M, et al. Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1178-80.
  - 38 Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, et al. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4171-4.
  - 39 Wan L, Chen WC, Tsai Y, et al. Growth Hormone (GH) receptor C.1319 G>T polymorphism, but not exon 3 retention or deletion is associated with better first-year growth response to GH therapy in patients with GH deficiency. *Pediatr Res* 2007;62:735-40.
  - 40 Carrascosa A, Audí L, Esteban C, et al. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:147-53.

- 41 de Graaff LC, Meyer S, Els C, et al. *GH receptor d3 polymorphism in Dutch patients with MPHD and IGHD born small or appropriate for gestational age.* Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68:930-4.
- 42 Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. *The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:764-70.
- 43 Binder G, Baur F, Schweizer R, et al. *The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:659-64.
- 44 Tauber M, Ester W, Auriol F, et al. *GH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism.* Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:457-61.
- 45 Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, et al. *Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3721-30.
- 46 Costalonga EF, Antonini SR, Guerra-Junior G, et al. *The -202 A allele of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) promoter polymorphism is associated with higher IGFBP-3 serum levels and better growth response to growth hormone treatment in patients with severe growth hormone deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:588-95.
- 47 Mileta MC, Scheidegger UA, Giordano M, et al. *Association of the (CA)<sub>n</sub> repeat polymorphism of insulin-like growth factor-1 and -202 A/C IGF-binding protein-3 promoter polymorphism with adult height in patients with severe growth hormone deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf) 2012;76:683-90.
- 48 Su PH, Yang SF, Yu JS, et al. *A polymorphism in the leptin receptor gene at position 223 is associated with growth hormone replacement therapy responsiveness in idiopathic short stature and growth hormone deficiency patients.* Eur J Med Genet 2012;55:682-7.
- 49 Fisher BG, Acerini CL. *Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review.* Horm Res Paediatr 2013;79:189-96.
- 50 Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. *Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97:416-25.
- 51 GH Research Society. *Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- 52 Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. *Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome.* Nat Genet 1997;16:54-63.
- 53 Davenport ML. *Approach to the patient with Turner Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1487-95.
- 54 Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. *Growth curve for girls with Turner syndrome.* Arch Dis Child 1985;60:932-5.
- 55 Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al. *Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature.* Eur J Pediatr 1983;141:81-8.
- 56 Stahnke N, Keller E, Landy H, et al. *Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age.* J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:129-38.
- 57 Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, et al. *Three-year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome.* J Pediatr 1988;113:393-400.
- 58 Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al. *Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome.* J Pediatr 1992;121:49-55.
- 59 Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, et al. *Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group.* J Endocrinol Invest 2005;28:350-6.
- 60 van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. *Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens.* J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1119-25.
- 61 Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, et al. *Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3406-16.
- 62 Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. *Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome.* Eur J Endocrinol 2011;164:891-7.
- 63 Bondy C for the Turner Syndrome Consensus Study Group. *Clinical practice guideline: care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:10-25.
- 64 Baxter L, Bryant J, Cave CB, et al. *Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome.* Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD003887.
- 65 Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. *Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models.* KIGS International Board. *Kabi International Growth Study.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4212-8.
- 66 Park P, Cohen P. *The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children.* Horm Res 2004;62(Suppl 1):59-65.
- 67 Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. *Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1151-60.
- 68 Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, et al. *Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial.* BMJ 2011;342:d1980.
- 69 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.
- 70 Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. *Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:219-28.
- 71 Scalco RC, Melo SS, Pugliese-Pires PN, et al. *Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:328-32.
- 72 Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. *GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:e1383-92.
- 73 Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life.* Lancet 1993;341:938-41.
- 74 Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. *Small for gestational age: short stature and beyond.* Endocr Rev 2007;28:219-51.
- 75 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. *Consensus statement: management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:804-10.

- <sup>76</sup> Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, et al. *International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001*. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
- <sup>77</sup> Albertsson-Wikland K, Karlberg J. *Postnatal growth of children born small for gestational age*. *Acta Paediatr [Suppl]* 1997;423:193-5.
- <sup>78</sup> Léger J, Limoni C, Collin D, et al. *Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age*. *Pediatr Res* 1998;43:808-12.
- <sup>79</sup> Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. *Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study*. *BMJ* 1997;315:341-7.
- <sup>80</sup> Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, et al. *The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age*. *Horm Res* 1997;48(Suppl 1):17-24.
- <sup>81</sup> Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. *A Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70.
- <sup>82</sup> Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, et al. *Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial*. *Acta Paediatr* 1998;87:257-63.
- <sup>83</sup> Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. *Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database)*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125-31.
- <sup>84</sup> Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, et al. *Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation*. *Acta Paediatr* 1998;87:511-17.
- <sup>85</sup> Czernichow P. *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age*. *Acta Paediatr [Suppl]* 1997;423:213-5.
- <sup>86</sup> Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, et al. *Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH*. *Eur J Endocrinol* 2005;152:835-43.
- <sup>87</sup> Albanese A, Stanhope R. *GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results*. *Horm Res* 1997;48:173-7.
- <sup>88</sup> de Zegher F, Hokken-Koelega A. *Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term*. *Pediatrics* 2005;115:e458-62.
- <sup>89</sup> de Zegher F, Ong KK, Ibanez L, et al. *Growth hormone therapy in short children born small for gestational age*. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):145-52.
- <sup>90</sup> Dahlgren J, Wikland KA. *Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone*. *Pediatr Res* 2005;57:216-22.
- <sup>91</sup> van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. *Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90.
- <sup>92</sup> Chatelain P, Job JC, Blanchard J, et al. *Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France)*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1454-60.
- <sup>93</sup> Woods KA, van Helvoirt M, Ong KK, et al. *The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance*. *Pediatr Res* 2002;51:76-80.
- <sup>94</sup> Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. *Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1587-93.
- <sup>95</sup> Maiorana A, Cianfarani S. *Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age*. *Pediatrics* 2009;124:e519-31.
- <sup>96</sup> Carel JC. *Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue*. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-5:226-33.
- <sup>97</sup> Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, et al. *Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4096-105.
- <sup>98</sup> Simon D, Leger J, Fjellestad-Paulsen A, et al. *Intermittent recombinant growth hormone treatment in short children born small for gestational age: four-year results of a randomized trial of two different treatment regimens*. *Horm Res* 2006;66:118-23.
- <sup>99</sup> Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, et al. *A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study*. *Eur J Endocrinol* 2014;171:509-18.
- <sup>100</sup> Sas T, Mulder P, Aanstoet HJ, et al. *Carbohydrate metabolism during long term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:243-51.
- <sup>101</sup> Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, et al. *Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis*. *Horm Res* 2006;65(Suppl3):153-9.
- <sup>102</sup> Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, et al. *Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age*. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3902-8.
- <sup>103</sup> Boonstra VH, Arends NJ, Stijnen T, et al. *Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial*. *Horm Res* 2006;65:23-30.
- <sup>104</sup> Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. *Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
- <sup>105</sup> Léger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, et al. *Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3512-6.
- <sup>106</sup> van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, et al. *Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone (GH)-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:160-5.
- <sup>107</sup> Bertino E, Spada E, Occhi L, et al. *Neonatal Anthropometric Charts: the Italian neonatal study compared with other European studies*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:353-61.
- <sup>108</sup> Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. *Prader-Willi syndrome*. *Genet Med* 2012;14:10-26.
- <sup>109</sup> Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. *Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome-data from 142 children of the French database*. *Horm Res Paediatr* 2010;74:121-8.
- <sup>110</sup> Grugni G, Crinò A, Pagani S, et al. *Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:477-81.
- <sup>111</sup> Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, et al. *Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome*. *Eur J Pediatr* 1998;157:890-3.
- <sup>112</sup> Corrias A, Bellone J, Beccaria L, et al. *GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology*. *J Endocrinol Invest* 2000;23:84-9.

- <sup>113</sup> Lee PD, Wilson DM, Rountree L, et al. *Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome*. *Am J Med Genet* 1987;28:865-71.
- <sup>114</sup> Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, et al. *Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:443-51.
- <sup>115</sup> Lindgren AC, Lindberg A. *Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database)*. *Horm Res* 2008;70:182-7.
- <sup>116</sup> de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, et al. *Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4205-15.
- <sup>117</sup> Fillion M, Deal C, Van Vliet G. *Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome*. *J Pediatr* 2009;154:230-3.
- <sup>118</sup> Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. *Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1131-6.
- <sup>119</sup> Deal CL, Tony M, Hoybye C, et al. *Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:e1072-87.
- <sup>120</sup> Salas P, Pinto V, Rodriguez J, et al. *Growth retardation in children with kidney disease*. *Int J Endocrinol* 2013;2013:970946.
- <sup>121</sup> Mahesh S, Kaskel F. *Growth hormone axis in chronic kidney disease*. *Pediatric Nephrology* 2008;23:41-8.
- <sup>122</sup> Hodson EM, Willis NS, Craig JC. *Growth hormone for children with chronic kidney disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003264.
- <sup>123</sup> Lippe B, Fine RN, Koch VH, et al. *Accelerated growth following treatment of children with chronic renal failure with recombinant human growth hormone (somatrem): a preliminary report*. *Acta Paediatr Scand* 1988(Suppl);343:127-31.
- <sup>124</sup> Fine RN. *Growth hormone and the kidney: the use of recombinant human growth hormone (rhGH) in growth-retarded children with chronic renal insufficiency*. *J Am Soc Nephrol* 1991;1:1136-45.
- <sup>125</sup> Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. *Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure*. *N Engl J Med* 2000;343:923-30.
- <sup>126</sup> Nissel R, Lindberg A, Mehls O, et al. *Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1359-65.
- <sup>127</sup> Mehls O, Lindberg A, Nissel R, et al. *Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:686-92.
- <sup>128</sup> Powell R, Liu F, Baker BK et al. *Effect of chronic renal failure and growth hormone therapy on the insulin-like growth factors and their binding proteins*. *Pediatric Nephrology* 2000;14:579-83.
- <sup>129</sup> The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian Randomized Controlled Trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-6.

# L'osservatorio epidemiologico nutrizionale FIMP

## I risultati

Ruggiero Piazzolla<sup>1</sup>, Adima Lamborghini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra di Famiglia, Referente nazionale rete nutrizione FIMP;* <sup>2</sup> *Pediatra di Famiglia, Responsabile Centro Studi FIMP*

### INTRODUZIONE

Il pediatra di famiglia rappresenta una figura cruciale nel promuovere e realizzare il compito di educare le famiglie e i bambini nella scelta di una alimentazione equilibrata e di stili di vita corretti.

In questa ottica la rete nutrizione della FIMP negli scorsi anni ha ritenuto di approntare una progettualità denominata "Scuola di nutrizione FIMP" che avesse come obiettivo l'accrescimento delle conoscenze in tema di nutrizione da parte dei pediatri di famiglia.

Nell'ambito di questo progetto si è favorito la nascita di un osservatorio epidemiologico e di ricerca in campo nutrizionale denominato "Osservatorio Epidemiologico Nutrizione e accrescimento" della Federazione Italiana Medici Pediatri (OEF)<sup>1</sup>, volto a sensibilizzare i pediatri e i loro assistiti all'importanza di una corretta alimentazione sin dai primi giorni di vita. L'OEF è stato promosso dal Ministero della Salute nell'ambito del protocollo di intesa firmato il 15/12/2010 con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP).

Lo scopo principale di un osservatorio epidemiologico è quello di sorvegliare lo stato di salute di una popolazione. Anche se l'osservazione è un'azione passiva, essa può avere risvolti attivi in termini di salute pubblica. Un osservatorio epidemiologico ben funzionante può infatti fornire dati attendibili sulla prevalenza e sull'incidenza di stili di vita e stimolare un'azione di salute pubblica.

In questa sede vengono riportati i risultati ottenuti dall'OEF.

Le attuali indicazioni <sup>1</sup> raccomandano l'allattamento

esclusivo al seno fino al 6 mese di vita. Queste raccomandazioni sono basate sul documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pubblicate nel 2002. Tuttavia la durata della esclusività dell'allattamento e, di conseguenza, l'età indicata per l'introduzione degli alimenti complementari rimane oggetto di controversie e di numerosi studi.

La disponibilità di dati italiani raccolti da studi prospettici è molto limitata. Attualmente i dati più recenti si basano sul report ISTAT 2013 <sup>2</sup> che ha diffuso i dati retrospettivi su "Gravidanza, parto e allattamento al seno" di 2.700.000 donne che vivono in Italia e che hanno avuto un figlio negli ultimi cinque anni. Gli studi retrospettivi, tuttavia, sono ampiamente criticati per la possibilità <sup>3</sup> che, anche se i dati sono richiesti entro un breve periodo di tempo, la effettiva durata dell'allattamento al seno possa essere molto diversa da quella riferita e l'effettiva introduzione degli alimenti complementari sia ancora meno accurata. Molti studi inoltre non raccolgono informazioni sulla durata dell'allattamento al seno esclusivo, rispetto alla sua durata complessiva, né accurate informazioni sul momento e il tipo di alimenti complementari che vengono introdotti, comprese le formule per lattanti.

Lo scopo dell'Osservatorio Nutrizione è stato quindi di raccogliere dati prospettici relativi alla crescita e alla nutrizione di una coorte di bambini italiani, registrando nel contempo i relativi dati auxologici.

L'obiettivo primario dell'OEF è stato descrivere le abitudini alimentari e l'accrescimento di un campione di bambini italiani seguiti longitudinalmente e a intervalli regolari dalla nascita a 3 anni di età creando un database permanente dell'accrescimento e dello stato nutrizionale.

## METODI

Dal 2011 al 2013, pediatri di famiglia che avevano preso parte ai Corsi di formazione organizzati dalla Federazione Italiana Medici Pediatri hanno raccolto informazioni sul tipo di allattamento, sulla alimentazione, sulla introduzione di alimenti complementari e su abitudini che possono rappresentare fattori favorevoli l'insorgenza di cattive abitudini alimentari. Sono inoltre stati raccolti i parametri auxologici dei bambini (peso, lunghezza e BMI) e alcune informazioni sullo stato socio-culturale della famiglia (grado di istruzione). I dati sono stati registrati durante le visite effettuate alle età di 1-3-6-12 e 24 mesi, nel corso dei Bilanci di Salute eseguiti nell'ambito del Progetto salute-Infanzia, attraverso la registrazione in un database informatico appositamente allestito.

Hanno preso parte alla raccolta dati 99 pediatri appartenenti a 16 Regioni d'Italia (Tab. I) che hanno riportato i dati di 2600 bambini (Tab. II).

## RISULTATI

Dei 2600 bambini che hanno effettuato i bilanci di salute nel periodo di osservazione, 1449 sono stati seguiti fino al nono mese, 1168 fino al 12° e 276 fino al 24 mese. La Tabella I mostra la distribuzione per regione dei bambini partecipanti. La Tabella III mostra le caratteristiche socio-demografiche dei genitori partecipanti all'indagine.

## ALIMENTAZIONE NEL PRIMO ANNO DI VITA

Come mostrato nella Figura 1, al controllo del primo mese il 58,1% dei bambini assume latte materno in modo esclusivo o predominante, il 21,3% assume latte materno complementato con formula, il 17,7% assume solo formula. Questi dati sono lievemente discordanti da quelli riportati nel Rapporto ISTAT relativo all'anno 2013, che rileva una percentuale inferiore di bambini allattati al seno in modo esclusivo o prevalente (51,9%). Al controllo del nono mese, oltre un terzo dei bambini osservati assume ancora latte materno, com-

Tabella I.

Area geografica	Numero pediatri partecipanti
Nord	19
Centro	17
Sud	53

Tabella II.

Distribuzione regionale dei bambini partecipanti all'indagine (prima visita).

REGIONE	N° bambini osservati (%)
Puglia	618 (23,8)
Toscana	348 (13,4)
Campania	322 (12,4)
Emilia Romagna	274 (10,5)
Sicilia	267 (10,3)
Calabria	158 (6,1)
Sardegna	144 (5,5)
Liguria	112 (4,3)
Lazio	106 (4,1)
Veneto	91 (3,5)
Basilicata	55 (2,1)
Piemonte	47 (1,8)
Marche	24 (0,9)
Umbria	22 (0,8)
Abruzzo	9 (0,3)
Lombardia	3 (0,1)

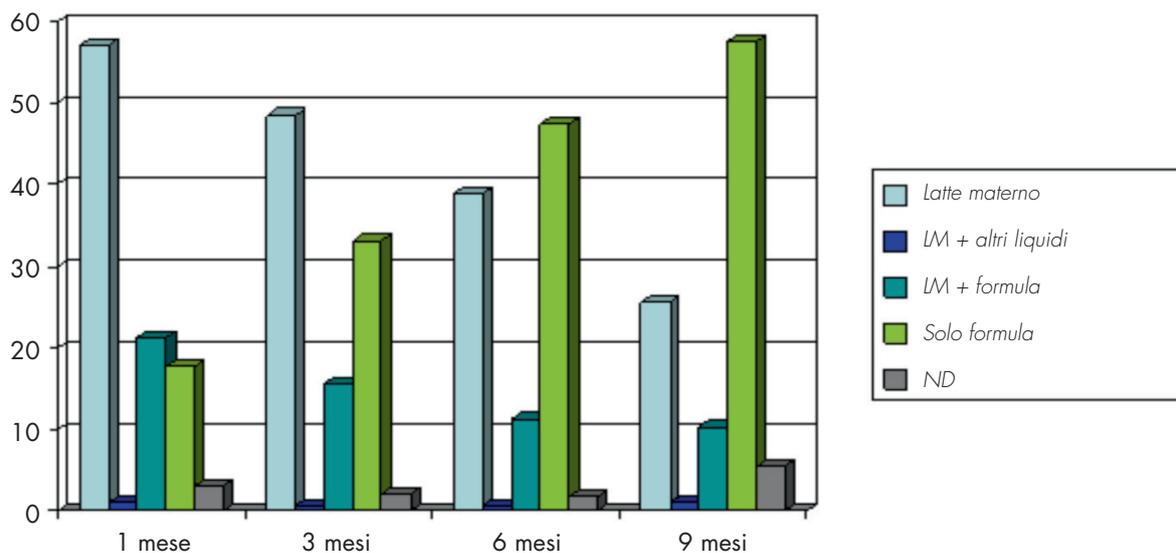
Tabella III.

Caratteristiche sociodemografiche.

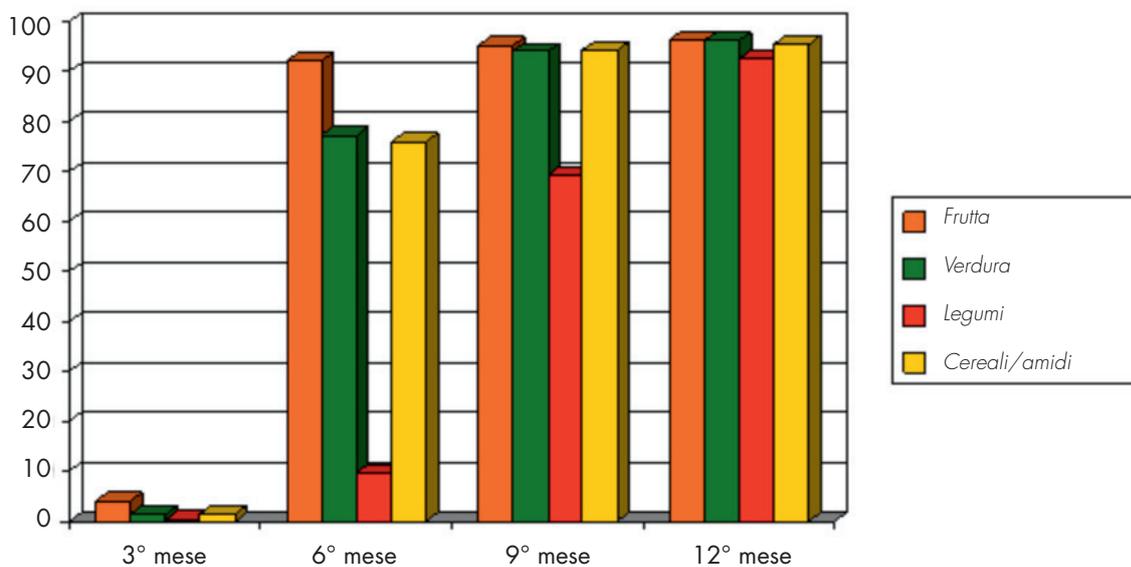
	Padre	Madre
<b>Età media</b>	35	32
<b>Professione</b>		
Dipendente	1618 (62,2)	1139 (43,8)
Libero professionista	734 (28,2)	336 (12,9)
Disoccupato	219 (8,4)	1091 (42)
N.D.	27 (1)	34 (1,3)
Pensionato	2 (0,1)	
<b>Scolarità</b>		
Diploma Media Sup.	1184 (45,5)	1190 (45,8)
Diploma media Inf.	887 (34,1)	692 (26,6)
Laurea o Dipl. Universitario	434 (16,7)	652 (25,1)
N.D.	10 (0,4)	7 (0,3)
Licenza elementare	82 (3,2)	56 (2,2)
Analfabeta	3 (0,1)	3 (0,1)

plementato con alimenti solidi o formula. La Tabella IV mostra la percentuale rilevata di bambini allattati al seno in modo esclusivo (1°, 3°, 6° mese) e complementare (12 mese) a confronto con i dati del rapporto ISTAT 2013. La percentuale dei bambini allattati esclusivamente con formula è del 17,7% al primo mese e sale al 33% al terzo mese. Al 6° mese il 47,5% dei bambini utilizza formula come unico tipo di latte.

Come evidenziato nella Figura 2, la maggior parte dei bambini inizia ad assumere alimenti solidi subito



**Figura 1.**  
Tipo di allattamento nei primi 9 mesi.



**Figura 2.**  
Introduzione di alimenti solidi nel primo anno di vita.

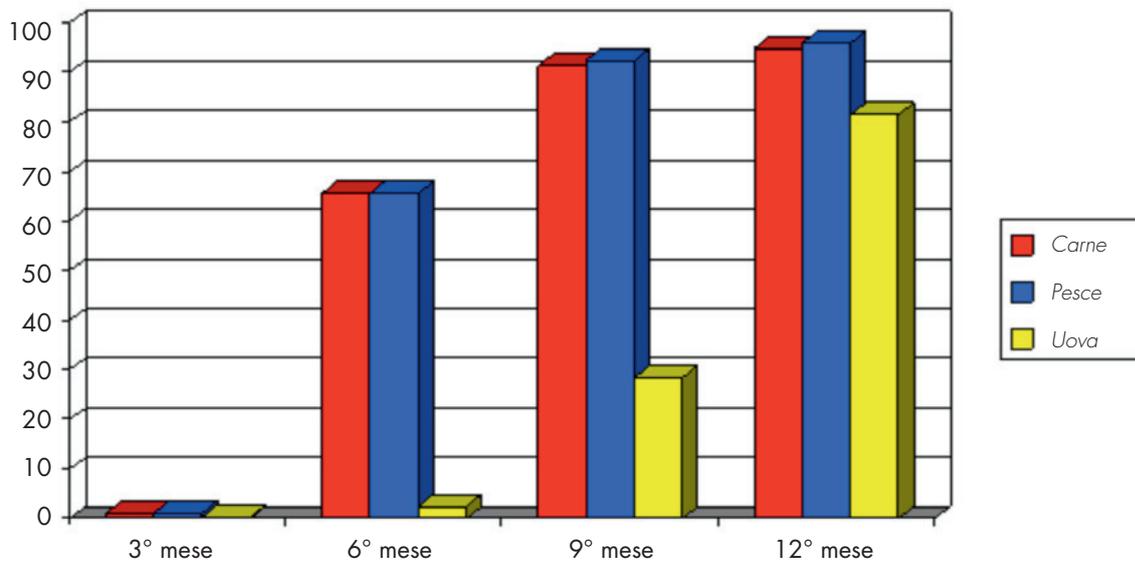
dopo il quarto mese. Al controllo del 3° mese il 4% dei bambini assume già la frutta; al controllo del 6° mese il 92,2% assume frutta, il 77,4% ha assunto verdura, il 76% cereali o amidi (patata in particolare). L'introduzione di carne e pesce avviene al 6° mese in misura sovrapponibile per i due alimenti (65,6% dei bambini osservati). L'uovo è introdotto nella alimenta-

zione al sesto mese nel 2,4% dei bambini; al nono mese il 28,4% lo ha già assunto, l'81,4% al 12 mese. A 18 mesi il 9,8% dei bambini non ha ancora introdotto l'uovo; questa percentuale si riduce al 2,9% a 24 mesi. L'uso di bevande zuccherate è precoce, (10,8%), ma solo una piccola percentuale (0,5) dichiara di sommi-

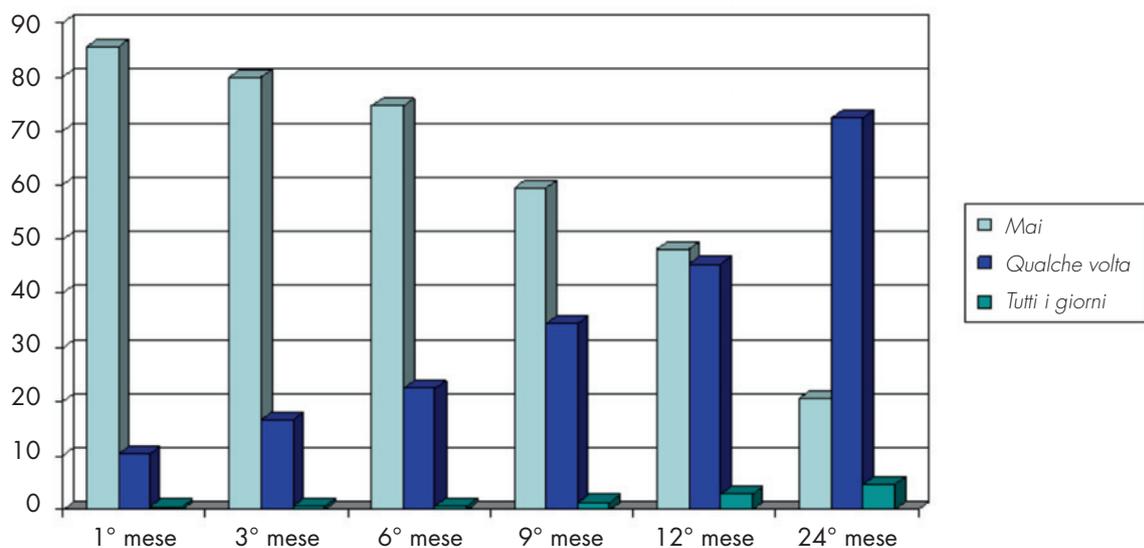
**Tabella IV.**

Percentuali rilevate sul campione osservato di bambini che assumono latte materno in modo esclusivo (\*) o complementato (\*\*).

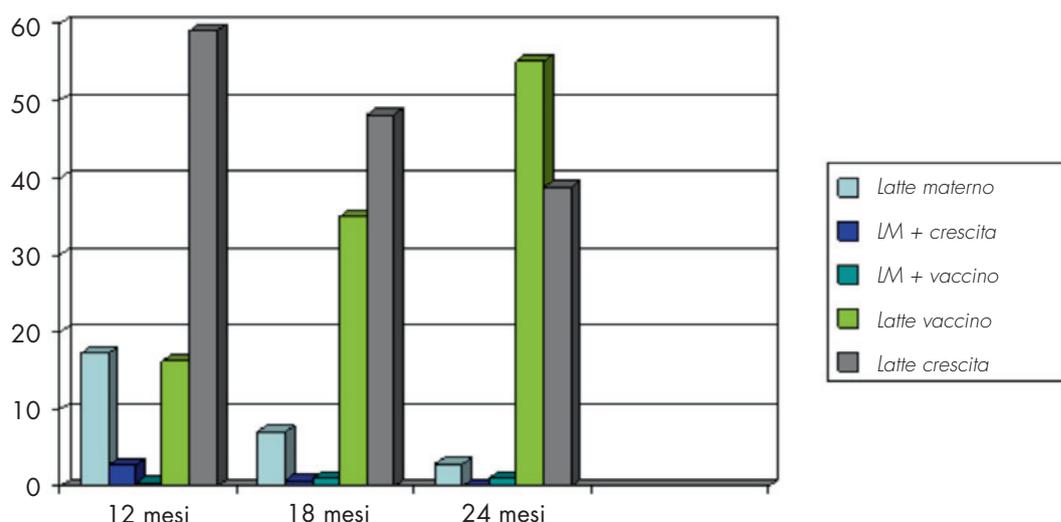
Periodo di rilevamento	Dati Osservatorio FIMP	Dati ISTAT
1° mese*	57,1%	48,7%
3° mese*	48,5%	43,9%
6° mese*	38,9%	38,6%
9-12° mese**	36,9%	31,9%

**Figura 3.**

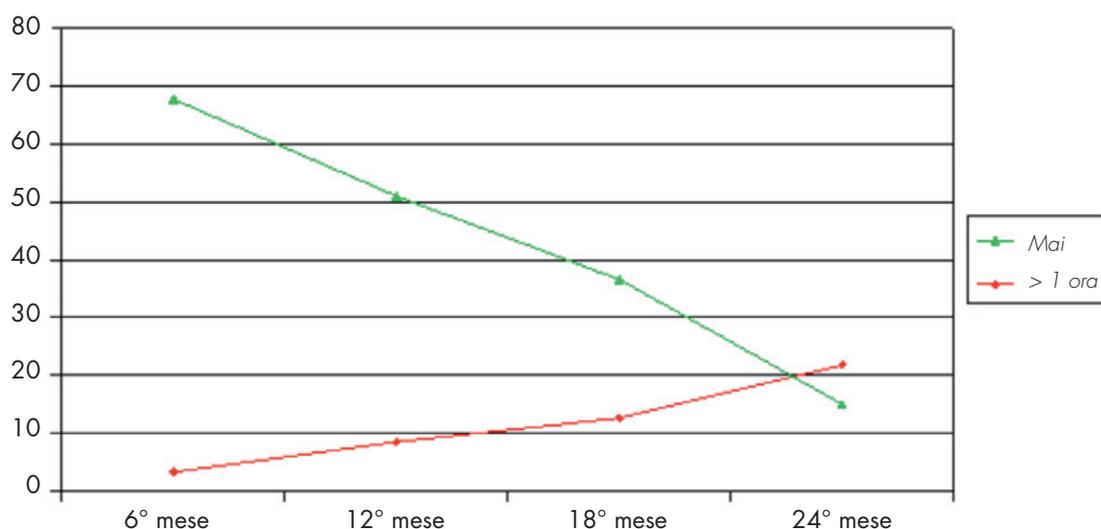
Introduzione di alimenti solidi nel primo anno di vita.

**Figura 4.**

Consumo di bevande zuccherate.



**Figura 5.**  
Tipo di latte dal 12° mese.



**Figura 6.**  
Stili di vita: la TV.

nistrarle in modo abituale. L'uso saltuario è più diffuso, ma si mantiene molto elevato nei mesi: 16,6% a tre mesi, 22,4% a sei mesi, fino a raggiungere i valori del 45,4% a 12 mesi e 72,5% a 24 mesi.

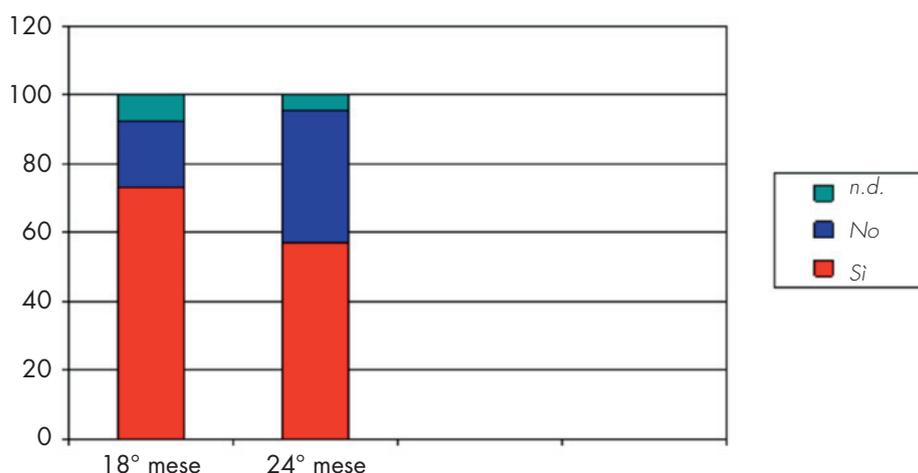
### ALIMENTAZIONE NEL SECONDO ANNO DI VITA

Al 12 mese il 20,3% dei bambini assume ancora latte materno, talvolta associato a latte vaccino o latte di crescita. Il 16,2% assume solo latte vaccino, il 59,1%

solo latte crescita. Nei mesi successivi il consumo di latte vaccino aumenta progressivamente e a 18 e 24 mesi è consumato rispettivamente nel 35 e nel 55% dei casi.

### STILI DI VITA

Tra i dati raccolti sono stati selezionati quelli riguardanti stili di vita favorevoli all'insorgenza di sovrappeso e obesità. Particolarmente interessanti sono quelli riguardanti l'abitudine alla visione della televisione, fin dalla

**Figura 7.**

Uso del biberon dopo il 12° mese di vita.

più piccola età. Nel grafico della Figura 6 è illustrato l'andamento della percentuale di bambini che non guardano mai la tv (24% a 18 mesi e 14,9% a due anni) ma colpisce il numero di bambini che guardano la TV fin dal 6 mese per più di un'ora al giorno. Il 30% dei bambini a sei mesi guarda regolarmente la TV, il 3,2% per più di un'ora. A un anno la percentuale di bambini che guarda regolarmente la TV (53,5%) supera il numero di quelli che non la guardano mai.

Molto elevato l'uso del biberon per assumere alimenti (Fig. 7), che viene utilizzato ancora nel 73,4% dei bambini di 18 mesi e nel 57,2% dei bambini a 24 mesi.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=1926&area=saluteBambino&menu=alimentazione](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1926&area=saluteBambino&menu=alimentazione) verificato il 28/01/2015
- <sup>2</sup> <http://www.istat.it/it/archivio/141431> verificato il 28/01/2015.
- <sup>3</sup> Li R, Scanlon KS, Serdula MK. *The validity and reliability of maternal recall of breastfeeding practice.* Nutr Rev 2005;63:103-10.

*Si ringraziano i colleghi pediatri di famiglia che hanno partecipato all'Osservatorio inviando i dati raccolti durante le visite programmate (bilanci di salute).*

*Senza il loro entusiasmo non sarebbe stato possibile ottenere i risultati riportati.*

## Terminologia

### Allattamento al seno

Per allattamento al seno si intende che il bambino assume o ha assunto il latte per suzione al seno. Non si tratta di allattamento al seno se il bambino assume il latte materno esclusivamente attraverso biberon o altri strumenti (come può accadere nei reparti ospedalieri di neonatologia): tale tipo di allattamento è sì materno, ma non al seno.

### Allattamento esclusivo

Si considera esclusivo l'allattamento del bambino se include solo latte materno, senza alcuna somministrazione di altri liquidi, nemmeno acqua, tè o tisane non zuccherate. Sono invece ammissibili gocce e sciroppi (ad esempio vitamine, minerali., ecc.).

### Allattamento predominante

Si considera predominante l'allattamento materno esclusivo a cui si affianca la somministrazione anche di acqua o altri liquidi non nutritivi (tè, tisane, ecc.), ma non latte artificiale o altri liquidi nutritivi.

### Allattamento complementare

Si considera complementare l'allattamento al seno affiancato dalla somministrazione di altri nutrienti importanti quali latte artificiale o di origine animale, cibi solidi o semisolidi.

### Altri liquidi

Tra "Altri liquidi" vanno considerate tutte le bevande zuccherate o con aggiunta di miele o altri dolcificanti.

### Cibi solidi o semisolidi

Normale alimentazione di un adulto o di un bambino e tutti gli alimenti per la prima infanzia, come gli omogeneizzati, i brodi vegetali e le pappe preparate in casa, con farine specifiche, riso, pastine ecc.

# La percezione dei pediatri di famiglia associati FIMP sulla vaccinazione contro le gastroenteriti acute da rotavirus

70° Congresso Italiano di Pediatria - SIP  
Palermo 11-14 giugno 2014

Anna Cantarutti<sup>1</sup>, Luigi Cantarutti<sup>2</sup>, Giorgio Conforti<sup>3</sup>, Federico Marchetti<sup>4</sup>, Nico Sciolla<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Azienda Sanitaria Locale della provincia di Cremona, Università di Milano-Bicocca; <sup>2</sup> Pediatra di Famiglia, Progetto Pedianet, Padova

<sup>3</sup> Pediatra di Famiglia, Rete Vaccini FIMP, Genova; <sup>4</sup> Direzione medica Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A, Verona

<sup>5</sup> Pediatra di Famiglia, FIMP Progetti, Torino

## INTRODUZIONE

Il rotavirus è la causa più frequente di diarrea grave nel lattante e nel bambino, in particolare in quelli che frequentano comunità (ad es. l'asilo-nido). Si associa spesso a febbre e vomito e può portare a disidratazione, che a volte rende necessario un ricovero in ospedale. Oltre alle comuni norme igieniche (come il lavarsi le mani) che diminuiscono la trasmissione dell'infezione, il miglior modo per proteggere il bambino dalle forme più gravi della malattia da rotavirus è effettuare la vaccinazione. Il vaccino, ottenuto con virus vivi ma resi inoffensivi, si assume per bocca: sono delle goccioline che possono essere somministrate anche assieme alle altre vaccinazioni <sup>1</sup>.

Gli obiettivi generali della vaccinazione anti-RV possono essere così riassunti <sup>2</sup>:

- proteggere contro le forme moderate/gravi di malattia;
- prevenire le ospedalizzazioni;
- attenuare la gravità e la durata di malattia;
- ridurre la morbilità e i costi socio-economici.

Il pediatra di famiglia riveste un ruolo fondamentale nell'informazione sulle vaccinazioni durante la sua attività quotidiana. Il Calendario della Vita, promosso da

FIMP in collaborazione con altre Società scientifiche, prevede la vaccinazione universale contro i rotavirus (RV) raccomandandone l'utilizzo da parte della sanità pubblica o almeno in regime di co-pagamento, su consiglio del pediatra di famiglia <sup>3</sup>. Tale indirizzo è in linea con le recenti raccomandazioni di vaccinazione universale anti-RV emanate in Germania, Regno Unito e Francia <sup>4</sup>.

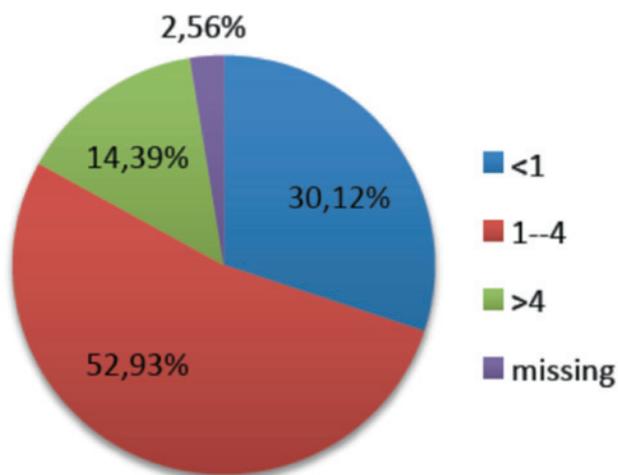
Al fine di indagare la percezione dei pediatri di famiglia associati FIMP sulla vaccinazione contro le gastroenteriti acute da RV (GARV), è stata condotta un'indagine conoscitiva online.

## METODI

Per condurre l'indagine è stato predisposto un apposito questionario comprendente 20 domande chiuse. Il questionario era suddiviso in 4 sezioni:

1. dimensione epidemiologica della malattia;
2. conoscenze in tema di vaccini anti-RV;
3. criteri per la vaccinazione;
4. orientamento personale.

Il questionario è stato messo online e i circa 5800 pediatri associati FIMP hanno ricevuto via e-mail l'invito a partecipare all'indagine.



**Figura 1.**

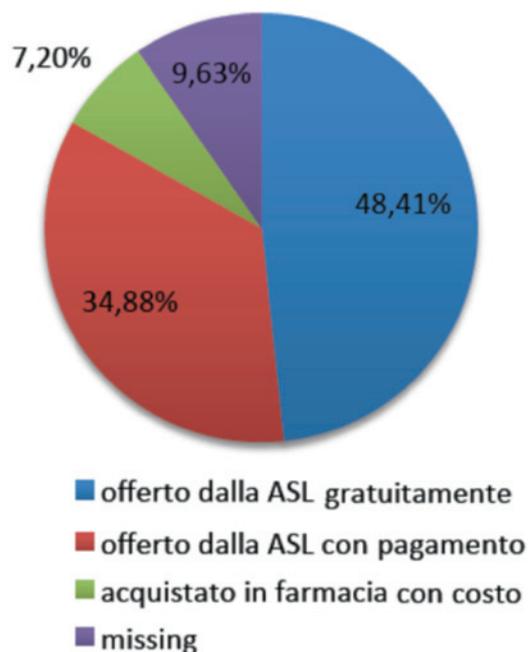
Stima del numero di bambini per pediatra riferiti in ospedale per gastroenterite nel periodo invernale.

## RISULTATI

Nel periodo maggio-settembre 2013, di circa 900 pediatri che hanno eseguito l'accesso via internet al questionario on-line, 820 hanno risposto in modo adeguato a tutti o a parte dei quesiti. Sono pervenute risposte da tutte le Regioni, con picchi di partecipazione in Puglia e Toscana.

Complessivamente, la GARV viene considerata un consistente problema clinico del periodo invernale; 247 (30,12%) medici sostengono di aver riferito all'ospedale un numero di bambini con gastroenterite acuta < 1, 434 (52,93%) un numero compreso tra 1-4 e 118 (14,39%) medici stimano di aver riferito all'ospedale un numero di bambini con gastroenterite acuta > 4 (Fig. 1).

Le caratteristiche tecnico-scientifiche dei vaccini contro i RV risultano sufficientemente conosciute; per il 48,41% dei pediatri offerta dalla ASL gratuitamente a tutti i bambini, per il 34,88% dei medici offerta dalla ASL con pagamento di ticket da parte delle famiglie e per il solo 7,20 % dei medici dovrebbe essere acqui-



**Figura 2.**

Modalità di offerta della vaccinazione anti-rotavirus nel giudizio del pediatra.

stato in farmacia con costo interamente a carico della famiglia (Fig. 2).

Circa metà dei rispondenti dichiara di proporre la vaccinazione anti-RV ai propri assistiti. Oltre il 70% dei pediatri afferma di essere informato che la FIMP insieme alle altre società di pediatria raccomandano di offrire la vaccinazione anti-RV a tutti i bambini sani.

## Bibliografia

- Capolongo A. *Informare per decidere. Schede informative FIMP sulle vaccinazioni per i genitori*. Clinica e management, numero 3-2012.
- Guarino A, Ansaldi F, Ugazio A, et al. *Documento di consenso dei Pediatri Italiani sulla vaccinazione anti-Rotavirus*. Minerva Pediatrica 2008;60:17.
- <http://www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/calendariovaccinale/2012/cvplv.pdf>.
- Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. *Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers*. Lancet Infect Dis 2014;14:416-25.

# Valutazione neuroevolutiva e promozione dello sviluppo psicomotorio 0-3 anni

## Schede di valutazione

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare ACP, AIFI, FIMP, IOPTP, SIF, SINPIA, SIP, promosso da OMS, Ufficio Europeo e da EPA/UNEPSA:

Giorgio Tamburlini<sup>1</sup> e Gherardo Rapisardi<sup>2</sup> (coordinatori), Adrienne Davidson<sup>3</sup>,

Monica Pierattelli<sup>4</sup>, Marina Picca<sup>5</sup>, Donella Prosperi<sup>6</sup>, Federica Zanetto<sup>7</sup>

e con la collaborazione di Andrea Guzzetta<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Pediatra, Centro per la Salute del Bambino, Trieste; European Paediatric Association, consulente OMS, Mother, Newborn and Child Health;

<sup>2</sup> Pediatra neonatologo, Centro Brazelton di Firenze, U.O. di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale S.M. Annunziata, Firenze;

<sup>3</sup> Fisioterapista, Servizio di Riabilitazione Funzionale A.O.U. Meyer e Centro Brazelton, Firenze, AIFI (Associazione Italiana Fisioterapisti), SIF (Società Italiana Fisioterapisti), IOPTP (International Organisation of Physical Therapy in Pediatrics);

<sup>4</sup> Pediatra di Famiglia, formatrice Regione Toscana, Firenze; <sup>5</sup> Pediatra di Famiglia, Milano, SIP;

<sup>6</sup> Pediatra di Famiglia, Pisa, FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri); <sup>7</sup> Neuropsichiatra infantile, IRCCS Stella Maris, SINPIA;

<sup>8</sup> Pediatra di Famiglia, Vimercate (MB), ACP

Sulla valutazione neuroevolutiva dello sviluppo psicomotorio 0-3 anni un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da pediatri di famiglia, pediatri neonatologi, neuropsichiatri infantili, fisioterapisti, ha elaborato un Documento di Consenso che è stato pubblicato nel numero 3/2012 de "Il Medico Pediatra".

Su questo materiale validato è stata fatta formazione in tutta Italia gestita principalmente da FIMP, SICUPP, centro Brazelton e ACP. Ad oggi sono stati fatti 19 corsi in presenza, in tutta Italia (prevalentemente al Nord), con un coinvolgimento di circa 1000 pediatri di famiglia. In questi incontri sono state condivise le schede utili per la valutazione neuroevolutiva del bambino nei primi tre anni di vita.

In questo numero pubblichiamo le "schede" degli item, che sono collocati temporalmente nei range più comuni, vista la varietà di epoche in cui i BdS vengono eseguiti in Italia.

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 1 mese (15-45 giorni)

Motricità	normale	da rivedere	considerare invio
Repertorio di base: "si muove bene" <i>(movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo del capo su tronco <i>(in braccio, prono, alla trazione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arti sulla linea mediana <i>(mani alla bocca)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Relazione</b>			
Sguardo <i>(fissa e segue il volto o un oggetto)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ascolto <i>(reagisce, presta attenzione e si orienta ai suoni)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mimica <i>(qualità e variabilità espressiva)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pianto e consolabilità <i>(si calma con voce, contenimento, suzione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro: .....			
.....			

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 3 mesi (2-4 mesi)

Motricità	normale	da rivedere	considerare invio
Repertorio di base: "si muove bene" ed in modo simmetrico <i>(movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo assiale capo e tronco <i>(in braccio, prono, alla trazione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arti sulla linea mediana <i>(piedi e mani)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sostegno sugli arti superiori – da prono apre le mani <i>(inizio)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attività occhio-mano-bocca <i>(si guarda le mani, le porta in bocca, tocca gli oggetti)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Relazione</b>			
Sguardo <i>(fissa e segue volto e oggetti)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ascolto <i>(riconosce i suoni, presta attenzione e si orienta)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mimica <i>(espressivo, sorride e poi ride, vocalizza)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pianto e consolabilità <i>(si calma con voce, contenimento, suzione, autoconsolazione orale)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro: .....			
.....			

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 6 mesi (5-7 mesi)

<b>Motricità</b>	<b>normale</b>	<b>da rivedere</b>	<b>considerare invio</b>
Repertorio di base: "si muove bene" e in modo simmetrico <i>(movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo assiale capo e tronco <i>(seduto con appoggio)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spostamenti <i>(si mette sul fianco, rotola, si sposta di lato facendo perno sull'ombelico)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manipolazione <i>(afferra gli oggetti, sia con la destra che la sinistra, con presa globale e poi con pinza inferiore, li porta alla bocca)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Relazione</b>			
Qualità globale dell'attenzione verso le persone <i>(guarda e segue, si orienta verso i suoni, espressivo, interessato agli eventi familiari, anticipa eventi conosciuti)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comportamento diversificato verso estranei e ambienti nuovi <i>(inizio)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comunicazione verbale <i>(vocalizzi, gorgheggi, inizio lallazione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gioco/libro <i>(curiosità, esplorazione dell'oggetto, presta attenzione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro: .....			

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 9 mesi (8-10 mesi)

<b>Motricità</b>	<b>normale</b>	<b>da rivedere</b>	<b>considerare invio</b>
Repertorio di base: "si muove bene" e in modo simmetrico <i>(movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controllo assiale capo e tronco <i>(seduto senza appoggio)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spostamenti <i>(rotola, striscia, gattona, sul sedere - fa passaggi di posizione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manipolazione <i>(afferra con pinza inferiore o superiore, sia con la destra che con la sinistra, passa da una mano all'altra, lascia)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Relazione</b>			
Qualità globale della interazione con le persone <i>(si gira se chiamato, espressivo, interessato, condivide l'attenzione)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comportamento ben diversificato con familiari ed estranei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linguaggio <i>(pronuncia e può ripetere bisillabi, comprende parole e frasi semplici)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comincia imitazione di gesti familiari <i>(smorfie, batti mani, ciao-ciao)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gioco/libro <i>(curiosità, esplorazione dell'oggetto, concentrazione per brevi periodi)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro: .....			

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 12 mesi (11-15 mesi)

<b>Motricità</b>	<b>normale</b>	<b>da rivedere</b>	<b>considerare invio</b>
Repertorio di base: "si muove bene" e in modo simmetrico (movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Spostamenti</b>			
orizzontali (striscia, gattona, sul sedere – fa passaggi di posizione)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
verticali (si alza con appoggio, passi laterali, deambulazione con appoggio/autonoma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Manipolazione</b> (prensione fine con pinza superiore, sia con la destra che con la sinistra, coordinazione, bimanualità)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Relazione</b>			
Qualità globale dell'interazione con le persone (reagisce se chiamato, espressivo, interessato, condivide l'attenzione)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comportamento ben diversificato con familiari ed estranei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linguaggio (bisillabi, prime parole – comprende il "no" e frasi semplici – indica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imita gesti familiari (ciao-ciao)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inizio uso sociale dell'oggetto (es. telefono, pettine ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gioco/libro (curiosità, creatività, reciprocità, "furbizia", concentrazione)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro: .....			

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 18-24 mesi

<b>Motricità</b>	<b>normale</b>	<b>da rivedere</b>	<b>considerare invio</b>
Repertorio di base: "si muove bene" e in modo simmetrico (movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Deambulazione autonoma</b> (corre, si arrampica, calcia, supera ostacoli, "balla")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Manipolazione</b> (prensione fine, buon coordinamento e bimanualità, copia segni semplici, infila piccoli oggetti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Relazione</b>			
Qualità globale della relazione verso le persone (espressivo, varietà di emozioni, condivide l'attenzione, si interessa ai coetanei e all'adulto)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linguaggio (risponde, verbalmente e/o gestualmente, ad una domanda che lo riguarda – capisce ciò che dicono le persone – si fa capire – indica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imita attività quotidiane (gioca a far finta di...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fa tentativi autonomi prima di ricorrere all'adulto (spogliarsi, mangiare etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adattamento alla separazione (in veglia e all'addormentamento)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gioco/libro (creatività, concentrazione, può giocare da solo per un po', gioca con oggetti d'uso comune, rappresenta situazioni e attività conosciute)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro: .....			

## Valutazione neuroevolutiva e segnali d'allarme

### 36 mesi (30-42 mesi)

#### Motricità

Repertorio di base: "si muove bene" ed in modo simmetrico  
(movimenti ricchi, variabili, fluidi, compreso mani e piedi)

**normale**    **da rivedere**    **considerare invio**

Deambulazione autonoma (corre, sale e scende le scale, salta, tira la palla, inizia a pedalare)

Manipolazione fine (disegna, incolla, copia, infila, travasa ...)

#### Relazione

Qualità globale della relazione verso le persone (espressivo, mostra nuove emozioni come vergogna, timidezza, orgoglio, aggressività, possessività... – socializza con adulti e coetanei)

Linguaggio (comprende e parla in modo comprensibile, risponde e domanda, ripete, racconta)

Dà significato all'espressione grafica e gestuale

Combina forme, conosce i colori, le parti del corpo

È capace di spogliarsi e mangiare da solo (usa la forchetta)

Controlla gli sfinteri di giorno

Gioco (creatività, concentrazione, gioca con i coetanei, può servirsi delle cose quotidiane ed elaborarle in fantasia – collabora e riconosce le regole)

Libro (segue e capisce le storie, ricorda e anticipa gli eventi)

Altro: .....

.....

**Box 1.****Segnali d'allarme nella valutazione neuroevolutiva****1 MESE (15-45 giorni)**

- Si muove poco/male
- Controllo del capo molto scarso – Bambino 'floppy' (ipotonico) o molto rigido
- Non guarda
- Non ascolta
- Pianto acuto o stereotipato – inconsolabile

**3 MESI (2-4 mesi)**

- Si muove poco/male (o evidente asimmetria nel movimento degli arti)
- Controllo assiale (capo/tronco) molto scarso – Bambino 'floppy' (ipotonico) o molto rigido
- Non guarda
- Non ascolta
- Non sorrisi relazionali – Non vocalizzi
- Pianto acuto e inconsolabile

**6 MESI (5-7 mesi)**

- Si muove male
- Asimmetria nel movimento degli arti, specie superiori
- Ipotonia o rigidità marcate – Scarso controllo del tronco
- Non afferra l'oggetto sotto controllo visivo
- Scarsa qualità dell'attenzione (povertà di sguardo, di ascolto, poco espressivo)
- Vocalizzazione assente, molto povera o non "dialogo" con l'adulto
- Arresto o regressione delle competenze

**9 MESI (8-10 mesi)**

- Si muove male
- Asimmetria nel movimento degli arti
- Non sta seduto da solo
- Manipolazione povera (presa globale, non passa gli oggetti da una mano all'altra, non li lascia)
- Scarsa qualità globale dell'interazione con le persone (non si volta se chiamato, scarsa vivacità globale, contatto visivo povero, poco espressivo)
- Assenza della lallazione
- Attenzione povera verso l'oggetto
- Arresto o regressione delle competenze

**12 MESI (11-15 mesi)**

- Si muove molto poco o male - Non fa passaggi di posizione
- Non carica il peso sugli arti inferiori
- Non si alza con appoggio
- Manipolazione povera (non è in grado di afferrare un piccolo oggetto con pollice e indice) e/o asimmetrica
- Scarsa qualità globale dell'interazione con le persone (non si volta se chiamato, contatto visivo povero, poco espressivo, non condivide l'attenzione, ha scarse variazioni del tono emotivo)
- Comportamento poco diversificato verso estranei e ambienti nuovi
- Lallazione assente o povera
- Non imita gesti familiari (ciao-ciao ...)
- Difficoltà nel prestare e/o mantenere l'attenzione
- Iperattività o ipercinesia
- Arresto o regressione delle competenze

**18-24 MESI**

- Non cammina da solo o cammina 'male' (asimmetrico, instabile, altre evidenti anomalie)
- Manipolazione fine incerta, impacciata e/o francamente asimmetrica
- Scarsa qualità globale della relazione verso le persone (contatto visivo povero, poco espressivo, non condivide l'attenzione, non si interessa ai coetanei e all'adulto, non imita)
- Scarsa comprensione di frasi e comandi semplici – Non si fa capire
- Difficoltà nel prestare e/o mantenere l'attenzione
- Iperattività o ipercinesia
- Gioco povero, stereotipato
- Arresto o regressione delle competenze

**36 MESI (30-42 mesi)**

- Si muove male, con impaccio o goffaggine
- Manipolazione fine povera
- Scarsa qualità globale della relazione verso le persone (contatto visivo povero, poco espressivo, scarse variazioni di emozioni, non condivide l'attenzione, non ha scambio con i coetanei)
- Linguaggio povero, per comprensione e/o espressione
- Difficoltà di concentrazione – Iperattività
- Gioco povero, stereotipato, immaturo
- Non conosce i colori – Non combina forme
- Arresto o regressione delle competenze