

Deficit dell'ormone della crescita nella fase di transizione: importanza della collaborazione fra pediatra ed endocrinologo dell'adulto

A cura di

Gabriella Pozzobon¹, Roberto Lanzi², Monica Palmonì¹, Martina Finamore¹,
Giuseppina Incampo², Marta Villanova², Marco Losa³

¹Unità Operativa di Pediatria, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

²Unità Operativa di Endocrinologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

³Unità Operativa di Neurochirurgia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

IN FOCUS

Deficit dell'ormone della crescita nella fase di transizione: importanza della collaborazione fra pediatra ed endocrinologo dell'adulto

*Gabriella Pozzobon, Roberto Lanzi, Monica Palmoni, Martina Finamore, Giuseppina Incampo,
Marta Villanova, Marco Losa*

ISBN 978-88-6756-774-4

ISSN 2035-0252

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/in-focus/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2023 Springer Healthcare Italia S.r.l.

In Focus. Registrazione del tribunale di Milano n. 474 del 7 agosto 1997.

Direttore responsabile: Alessandro Gallo.

Finito di stampare nel mese di dicembre 2023 da Grafiche Arrara srl – 20081 Abbiategrasso (MI).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*. *In Focus* è indicizzata nelle banche dati CINAHL, EBSCO Discovery Service (EDS), Google Scholar.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o di Sandoz S.p.A.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo di Sandoz S.p.A.

Indice

Definizione di età di transizione.....	3
Gabriella Pozzobon, Monica Palmoni, Martina Finamore	
Cause di GHD in età di transizione.....	3
Indicazioni della nota AIFA 39	4
<i>Re-testing</i>	6
Problematiche nel passaggio terapeutico fra età pediatrica ed età adulta.....	7
Marco Losa, Giuseppina Incampo	
Dose di GH nell'età di transizione	8
Monitoraggio della terapia sostitutiva con GH.....	8
Controindicazioni alla terapia con GH.....	9
Aspetti particolari della terapia con GH in età transizionale.....	9
Roberto Lanzi, Marta Villanova	
Terapia con GH e terapia estroprogestinica.....	9
Terapia con GH e gravidanza	9
Terapia con GH e funzione tiroidea	10
Terapia con GH e funzione surrenalica.....	10
Conclusioni	10
Bibliografia.....	11

Deficit dell'ormone della crescita nella fase di transizione: importanza della collaborazione fra pediatra ed endocrinologo dell'adulto

Gabriella Pozzobon¹, Roberto Lanzi², Monica Palmoni¹, Martina Finamore¹, Giuseppina Incampo², Marta Villanova², Marco Losa³

¹Unità Operativa di Pediatria, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

²Unità Operativa di Endocrinologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

³Unità Operativa di Neurochirurgia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

Definizione di età di transizione

Gabriella Pozzobon, Monica Palmoni, Martina Finamore

L'età di transizione ha inizio nella fase finale dello sviluppo puberale, prosegue oltre il raggiungimento della statura definitiva e termina con la piena maturazione dell'età adulta^[1]. Corrisponde tecnicamente alla fase di sviluppo compresa tra il raggiungimento della statura definitiva e del picco di massa ossea^[2]. La nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che regola la prescrizione dell'ormone della crescita ricombinante (rGH) a carico del Servizio Sanitario Nazionale, la definisce come l'età compresa tra il raggiungimento della statura definitiva del soggetto e l'età di 25 anni^[3]. Rappresenta per il paziente adolescente un momento di profondi cambiamenti fisici, psicologici e sociali^[4]. In questa fase l'ormone della crescita (GH) termina la sua azione di stimolo sull'accrescimento corporeo lineare, mantenendo le funzioni metaboliche sulla mineralizzazione ossea e la composizione corporea, sull'apparato cardiovascolare e muscolo-scheletrico e sul metabolismo glicolipidico.

Nell'età della transizione alcuni pazienti che hanno beneficiato degli effetti della terapia con rGH in età pediatrica la interrompono, mentre altri la proseguono in età adulta, in caso di persistente deficit (GHD) documentato al *re-testing*^[5,6].

Cause di GHD in età di transizione

Nella **Figura 1** sono mostrate le cause principali di GHD persistente in età di transizione: GHD di natura congenita o genetica (difetti dei fattori di trascrizione, mutazione del recettore di GH o del *releasing-hormone* di GH [GHRH]) e alterazioni strutturali encefaliche o acquisite (idiopatica, iatrogena o conseguente a lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria)^[6].

Per i pazienti con almeno tre deficit di altre tropine ipofisarie o con diagnosi di GHD di natura genetica

<p>1. Genetiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - deficit dei fattori di trascrizione (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2) - deficit genetico del recettore GHRH - deficit genetico di GH - deficit recettore GH / post recettore GH - Associazione ad alterazioni strutturali cerebrali - <i>Single central incisor</i> - palatoschisi - Sindrome della sella vuota
<p>2. Cause acquisite:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insulti perinatali - tumori ipofisari (craniofaringioma, cisti della tasca di Rathke, meningioma, glioma/astrocitoma, lesioni neoplastiche sellari e parasellari, cordoma, amartoma, linfoma ecc.) - lesioni cerebrali - malattie infiltrative/granulomatose - istiocitosi a cellule di Langerhans - ipofisite autoimmune - sarcoidosi - tubercolosi - chirurgia della regione sellare, sovrasellare e parasellare - radiazione craniale - idrocefalo - idiopatico

Figura 1. Cause di GHD in età di transizione

o con alterazioni strutturali della regione ipotalamo-ipofisaria, le linee guida raccomandano la prosecuzione della terapia con rGH senza necessità di *re-testing*.

L'esecuzione del *re-testing* è raccomandata, invece, nei pazienti con GHD idiopatico (iGHD), con GHD associato ad un singolo ulteriore deficit ipofisario, nei casi di ipoplasia ipofisaria o ectopia della neuroipofisi o nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia encefalica^[4,6-9].

Le due principali ipotesi avanzate per spiegare la reversibilità di GHD in età di transizione fanno riferimento alla tardiva maturazione funzionale dell'asse somatotropo sotto l'influenza degli ormoni sessuali e alla scarsa accuratezza diagnostica dei test utilizzati per la diagnosi di GHD durante l'età pediatrica^[10,11].

La **Figura 2** mostra l'algoritmo diagnostico di GHD in età di transizione secondo le linee guida americane del 2019^[9]. Esso include, oltre ai test dinamici, l'utilizzo del valore di *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) in termini di deviazione standard (SDS) come dato iniziale per discriminare il paziente da sottoporre a *re-testing*^[9]. In linea generale, un valore normale o elevato di IGF-1 non è sufficiente a escludere la diagnosi di GHD persistente in età di transizione, così come un ridotto valore di IGF-1 non la conferma in modo inequivocabile^[2]. Le linee guida, tuttavia, raccomandano di non sottoporre a *re-testing* pazienti con valori di IGF-1 nei limiti di norma, in particolare quelli con diagnosi di GHD idiopatico e valori di IGF-1 > 0 SDS, per la scarsa probabilità di documentare la persistenza del deficit.

Tali considerazioni non sono applicabili ai soggetti che presentano insufficienza ipofisaria multipla^[6,9].

Indicazioni della nota AIFA 39

L'AIFA tramite la nota 39 regola la prescrizione della terapia con rGH in età transizionale e riporta quanto segue:

- a) la terapia con rGH può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con:
 - GHD causato da mutazione genetica documentata;
 - panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti;
- b) tutti gli altri soggetti con GHD devono essere rivalutati (*re-testing*) dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH e la terapia può essere proseguita se:
 - GHD confermato con GH < 6 µg/l dopo *insulin tolerance test* (ITT);
 - GHD confermato con GH < 19 µg/l dopo GHRH + arginina;
- c) nei soggetti con sindrome di Prader-Willi la terapia può essere proseguita in presenza di:
 - panipopituitarismo congenito o acquisito organico

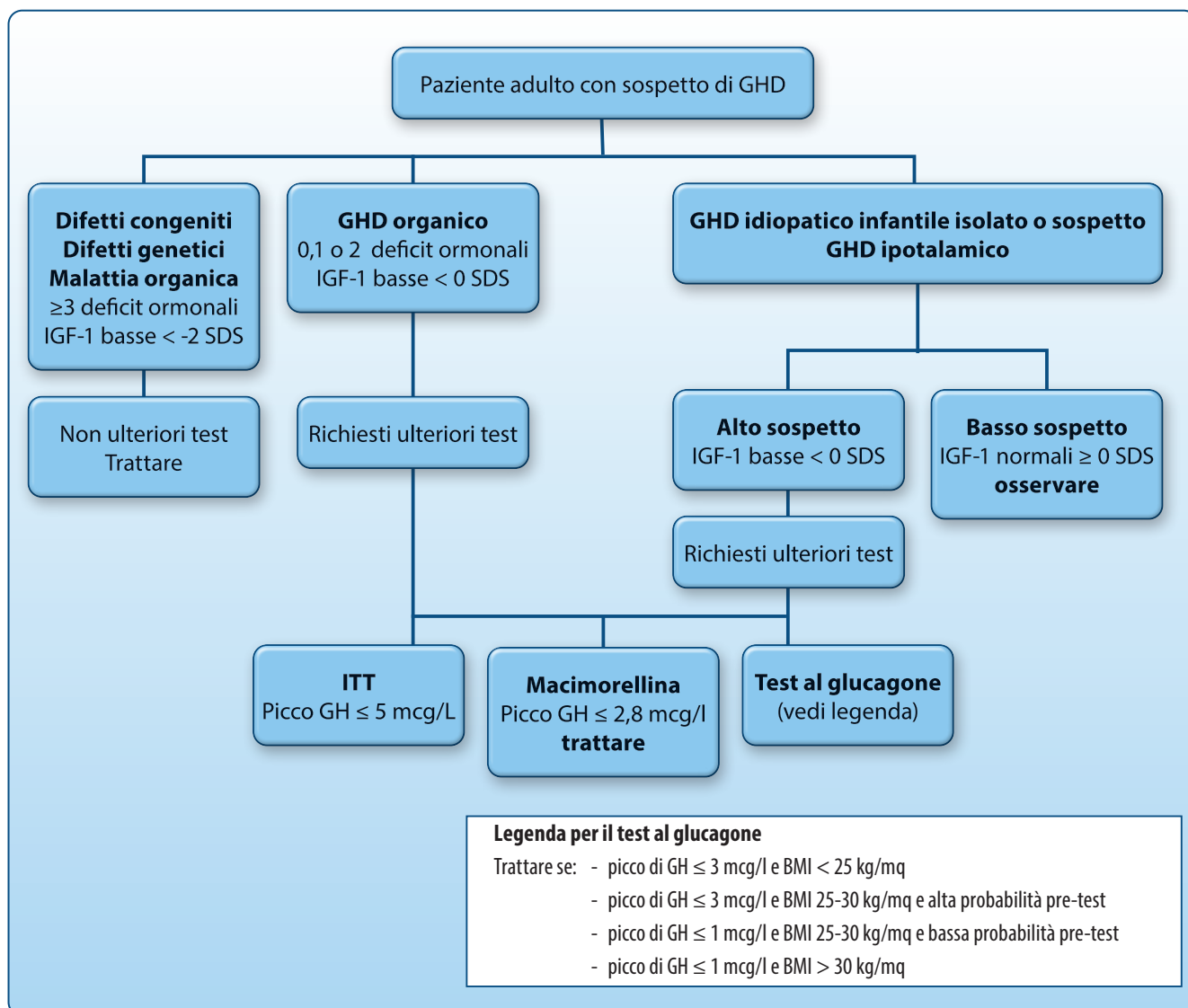


Figura 2. Algoritmo per la diagnosi di GHD in età di transizione secondo le linee guida americane del 2019

oppure

- tre deficit dell'ipofisi anteriore associati

oppure

- se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo dell'ormone si ottiene una risposta di GH < 6 ng/ml all'ITT. Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione dell'indice di massa corporea (BMI) ed eseguire un test di stimolo combinato con l'ormone di rilascio della somatotropina (GHRH) + arginina e riprendere la terapia con GH se:
 - BMI < 25: picco di GH < 11,5 ng/ml;

- BMI 25-30: picco di GH < 8 ng/ml;
- BMI > 30: picco di GH < 4,1 ng/ml.

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

- sindrome di Turner;
- insufficienza renale cronica;
- soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA);
- soggetti con alterata funzione del gene *SHOX*;
- soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente.

Re-testing

In letteratura vi è ampia variabilità, oscillante tra 25% e 100%, dei pazienti con GHD diagnosticato durante l'infanzia e *re-testing* che mostrano una normalizzazione della secrezione di GH in età di transizione^[12].

Tali dati suggeriscono la necessità di anticipare la tempistica del *re-testing*, in particolare nei pazienti con minore probabilità di iGHD persistente^[12].

Tale dato si scontra tuttavia con la netta differenza in termini di *reversal rate* osservata nei pazienti *re-testing* in età di transizione (64%-82%) rispetto a quelli nella fase di *mid-puberty* (25%-71%) evidenziata da uno studio recente^[11].

A tutt'oggi il *re-testing* dovrebbe essere effettuato al raggiungimento della statura finale (definita da una velocità di crescita < 1-2 cm/anno o dall'avvenuta saldatura delle cartilagini di coniugazione delle ossa lunghe visualizzabili alla radiografia mano-polso), almeno un mese dopo la sospensione della terapia con rGH, per garantire il periodo minimo di sospensione del farmaco, senza eccedere i 3-6 mesi di tempo.

Se sono presenti altri deficit ormonali è essenziale che vengano adeguatamente corretti per garantire l'esatta interpretazione del test, soprattutto per quanto riguarda la funzionalità tiroidea e gonadica per il loro effetto a livello dell'asse GH-IGF-1^[13].

Il test di stimolo considerato come il gold standard per il *re-testing* dei pazienti con diagnosi infantile di GHD in età di transizione è l'ITT^[6]. Secondo alcuni autori, il *cut-off* del picco di GH 5,6 µg/l ha il più accurato valore diagnostico per individuare pazienti con GHD persistente, con una sensibilità del 77% e una specificità del 93%, classificando correttamente l'87% dei pazienti^[14].

Tuttavia, le ultime linee guida americane, così come l'*Endocrine Society*, pongono il *cut-off* di GH, determinato dall'ITT, a 5 µg/l^[8,9]. In Italia il *cut-off* di GH indicato dalla nota AIFA 39 per confermare la diagnosi di GHD è di 6 µg/l^[4]. È noto, peraltro, come

l'ITT possa essere mal tollerato dal paziente, fonte di possibili effetti collaterali anche gravi e controindicato in pazienti con storia di convulsioni o cardiopatia^[4,9,13].

Quando l'ITT è controindicato, il test con glucagone si è dimostrato essere l'alternativa migliore, con un *cut-off* di GH < 3 µg/l^[2,13], per pazienti con BMI < 25 kg/m² o BMI 25-30 kg/m² e alta probabilità pre-test di GHD, e *cut-off* di GH < 1 µg/l nei pazienti con quadro di obesità (BMI > 30 kg/m²) e bassa probabilità pre-test di GHD^[9].

Nausea e vomito sono effetti collaterali frequenti del test al glucagone, peraltro raramente complicato da eventi avversi gravi^[13].

Il test da stimolo GHRH + arginina rappresenta un'ulteriore opzione^[6].

Le linee guida americane non raccomandano l'utilizzo di questo test durante l'età di transizione^[4,9], in quanto il suo utilizzo evidenzia la capacità secretoria dell'ipofisi e, dunque, non diagnostica nei pazienti con GHD di origine ipotalamica^[2,6,9].

Diversi studi hanno evidenziato la dipendenza da BMI della risposta al test GHRH + arginina: maggiore il BMI del paziente, minore la risposta di GH. Per questo motivo sono stati proposti differenti *cut-off* sulla base di BMI stesso (GH < 11 µg/l per BMI < 25 kg/m²; GH < 8 µg/l per BMI 25-30 kg/m²; GH < 4/5 µg/l per BMI > 30 kg/m²)^[8,15]; sebbene l'AIFA ponga il *cut-off* a GH < 19 µg/l^[3,16].

Un recente studio ha evidenziato la maggiore affidabilità diagnostica dell'ITT rispetto al test GHRH + arginina, sottolineando per quest'ultimo la necessità di individuare differenti *cut-off* in base alla patologia sottostante (*cut-off* proposti: 25,3 µg/l per il GHD congenito; 15,7 µg/l per i pazienti tumorali e 13,8 µg/l in quelli con panipopituitarismo)^[17].

Nonostante le suddette potenziali limitazioni, in Italia il test GHRH + arginina è comunque ampiamente utilizzato come test di stimolo sia in età adulta sia in età di transizione, in alternativa all'ITT^[4].

Problematiche nel passaggio terapeutico fra età pediatrica ed età adulta

Marco Losa, Giuseppina Incampo

La disponibilità della formulazione rGH a partire dai primi anni '90 ha gradualmente reso la terapia sostitutiva con GH una terapia standard anche nel paziente adulto con GHD^[18]. La terapia sostitutiva con GH nell'età della transizione e adulta persegue delle finalità che sono diverse da quelle dell'età pediatrica, che sono prevalentemente rivolte all'ottenimento dell'obiettivo staturale. Infatti, nell'età adulta i benefici della terapia con GH riguardano il miglioramento della qualità di vita, della densità minerale ossea e dei fattori di rischio cardiovascolare^[8,19,20]. Tuttavia, un chiaro beneficio della terapia sostitutiva con GH sul rischio di mortalità non è stato ancora dimostrato^[21].

L'età della transizione è un periodo molto vulnerabile per i pazienti adolescenti ed il rischio di sospensione nella continuità di cura è presente. Nel passaggio di gestione del paziente fra età pediatrica ed età adulta, la preparazione alle nuove finalità della terapia con GH è di fondamentale importanza per permettere la continuità di cura e necessita di una stretta collaborazione fra pediatra ed endocrinologo^[22]. Infatti, uno dei problemi maggiori in questo ambito è la mancanza di motivazione da parte del giovane paziente a proseguire una terapia cronica in assenza di un immediato e tangibile riscontro sulla sua utilità, con conseguente rischio di smettere o non riprendere il trattamento.

Nella letteratura non esistono molti dati su questo specifico punto. Può essere utile riportare la nostra esperienza al riguardo per sottolineare l'importanza di costruire una continuità di cura fra pediatra ed endocrinologo dell'adulto. Nel periodo 2000-2020, 71 pazienti con GHD confermato al *re-testing* sono passati dall'ambulatorio pediatrico a quello dell'adulto per la continuazione della terapia. Il 35% dei pazienti era di tipo oncologico (prevalentemente pazienti con craniofaringioma; **Figura 3**) ed il restante 65% aveva cause non tumorali (prevalentemente forme congenite).

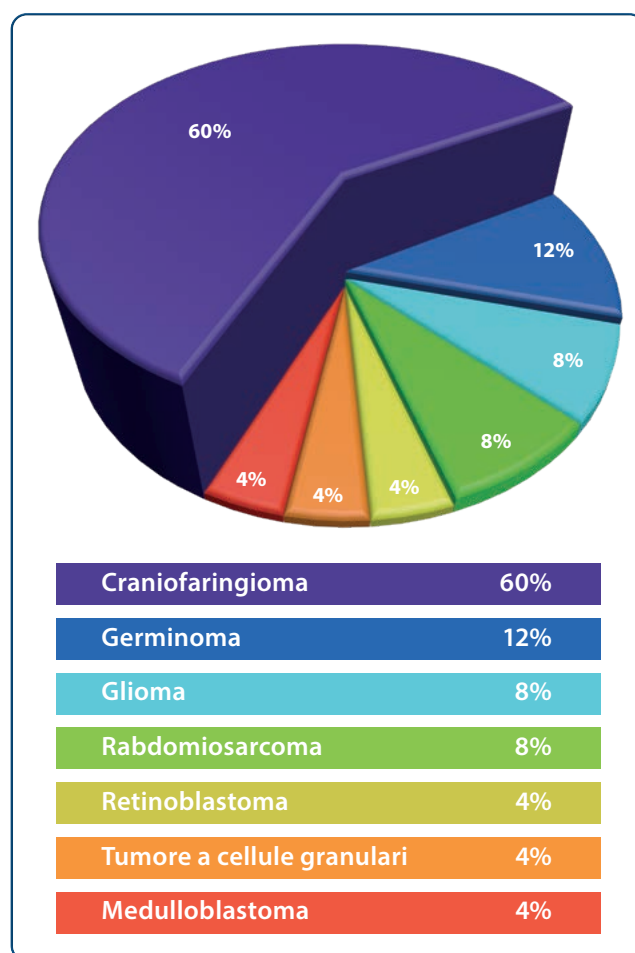


Figura 3. Tipologia della patologia oncologica in 25 pazienti con GHD transitati dall'età pediatrica a quella adulta presso il nostro centro

All'ultimo follow-up, 20 pazienti (28,1%) non erano più in terapia con GH: 8 pazienti avevano preferito non continuare in età adulta mentre i restanti 12 l'avevano sospesa durante il follow-up (**Figura 4**). Nella maggior parte dei casi la motivazione principale è stata la percezione di un mancato soggetto benefico clinico, un dato che è in accordo con i dati della letteratura nella popolazione adulta^[23]. Solamente in due pazienti la sospensione della terapia sostitutiva con GH è stata decisa per una recidiva tumorale.

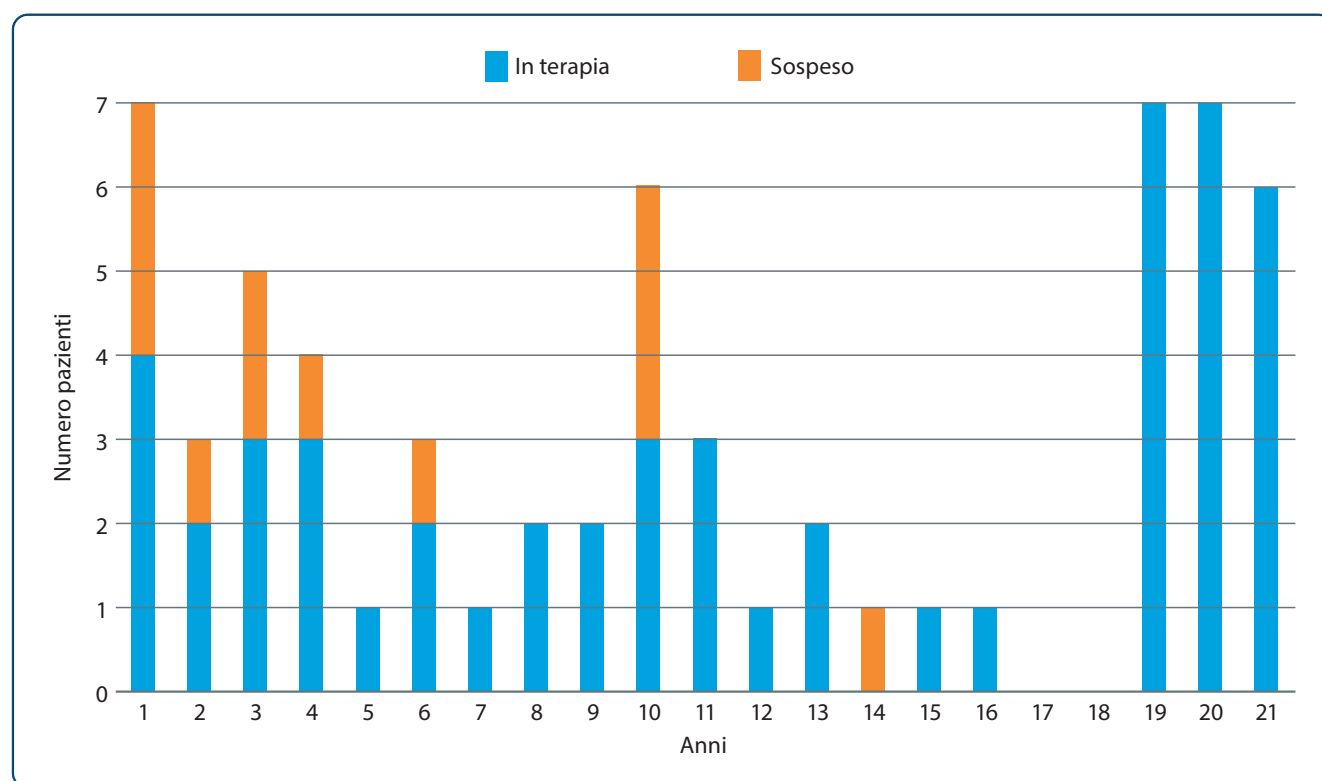


Figura 4. Prosecuzione della terapia con GH durante il periodo di *follow-up* nei 63 pazienti transitati dall'età pediatrica a quella adulta presso il nostro centro

Dose di GH nell'età di transizione

La dose sostitutiva di rGH durante l'età della transizione va aggiustata ad una dose intermedia fra la tipica dose utilizzata nel paziente in età pediatrica (0,2-0,3 mg/kg/settimana) e quella che viene invece usata nel paziente in età adulta (0,01-0,1 mg/kg/settimana). Nel paziente pediatrico che non deve sospendere il trattamento per effettuare la rivalutazione di GHD, per esempio nei pazienti con GHD da causa organica, la dose di GH può essere abbassata all'inizio della fase di transizione. Nel paziente che ha invece sospeso il trattamento per eseguire la rivalutazione ormonale, la terapia andrebbe ripresa alla dose di 0,2 mg/kg/settimana, evitando dosi più alte che potrebbero causare degli effetti collaterali, per essere successivamente aggiustata in base alla risposta clinica e biochimica^[24].

Com'è già buona pratica clinica per la terapia sostitutiva sia in età pediatrica sia nell'età adulta, i pazienti in età transizionale devono essere monitorati attentamente ogni 6-12 mesi con esami ematochimici e strumentali. Particolare attenzione deve essere pre-

stata alla valutazione della risposta scheletrica perchè è a questa età che si raggiunge il picco di massa ossea che sarà poi un importante determinante del rischio di eventi fratturativi in età avanzata.

Monitoraggio della terapia sostitutiva con GH

La valutazione della risposta alla terapia con GH è sovrapponibile nel paziente adulto e nell'età di transizione. La valutazione clinica comprende abitualmente il controllo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della circonferenza addominale, mentre quella biochimica include il controllo dell'omeostasi glucidica, del metabolismo lipidico, del metabolismo osseo e della funzionalità ipofisaria. L'aggiustamento della dose sostitutiva di GH è basato anche sulla determinazione dei valori di IGF-1, che dovrebbero essere riportati nella media o nella parte superiore del limite di normalità (IGF-1 compreso fra 0 e 2 SDS del limite superiore della norma). Il riscontro di va-

lori superiori al limite normale è una chiara indicazione ad una riduzione della dose di GH per ridurre il rischio di effetti collaterali. Va ricordato che in alcuni pazienti IGF-1 può non normalizzare nonostante la terapia a dosi apparentemente adeguate. Alcuni fattori, quali il trattamento estrogenico, possono influenzare i valori di IGF-1 basali e durante terapia con GH ed in queste situazioni l'aggiustamento della dose deve basarsi in buona parte sulla risposta clinica.

Controindicazioni alla terapia con GH

Uno degli aspetti principali della sicurezza della terapia sostitutiva con GH riguarda il rischio di ricrescita/recidiva delle lesioni neoplastiche che possono aver causato GHD. Questo aspetto del trattamento è presente a tutte le età, ma è evidente come sia particolarmente sentito nei giovani. Non esistono dati specifici sul rischio di recidiva tumorale nei pazienti in

età transizionale, mentre esistono vari dati specifici per l'età pediatrica e adulta. Una doverosa premessa è che, per ovvi motivi, tutti gli studi effettuati sono limitati dalla metodologia dell'analisi osservazionale e retrospettiva. Tuttavia, la stragrande maggioranza degli studi conferma l'assenza di un rischio aumentato di recidiva tumorale.

In particolare, è dibattuto se vi sia un rischio aumentato di sviluppare una seconda neoplasia nei pazienti che hanno ricevuto dei trattamenti per una neoplasia coinvolgente il sistema nervoso centrale in età pediatrica. Alcuni dati osservazionali^[25,26] lasciavano il dubbio di un possibile aumentato rischio negli individui trattati con GH. Tuttavia, una recente meta-analisi non conferma questa supposizione^[27]. Nel caso di lesioni tumorali della regione sellare, classicamente i craniofaringiomi o gli adenomi ipofisari non secernenti, tutti i dati pubblicati sono rassicuranti in quanto il numero delle recidive sia negli adulti sia nei pediatrici trattati con GH non è aumentato rispetto ai pazienti non trattati^[28-30].

Aspetti particolari della terapia con GH in età transizionale

Roberto Lanzi, Marta Villanova

Terapia con GH e terapia estroprogestinica

In età transizionale pazienti di sesso femminile in trattamento con GH necessitano spesso della concomitante assunzione di terapia estroprogestinica (EP), a scopo sostitutivo in caso di concomitante ipogonadismo o a scopo contraccettivo. L'assunzione orale di terapia EP espone il fegato a livelli sovra-fisiologici di estrogeni, che attenuano l'azione metabolica di GH sui propri recettori riducendo la sintesi epatica di IGF-1^[31]. A parità di dose giornaliera di GH, donne in terapia EP orale mostrano livelli circolanti di IGF-1 minori rispetto a donne in terapia transdermica^[32].

Il passaggio dalla terapia EP orale a quella transdermica si associa a un sensibile incremento dei livelli circolanti di IGF-1 e ne amplifica l'incremento all'aumentare della posologia di GH^[33,34].

È pertanto consigliabile, quando possibile, suggerire alle pazienti l'uso di formulazioni EP transdermica o vaginale.

Terapia con GH e gravidanza

In gravidanza l'azione del sistema GH/IGF è dominata da GH e dall'ormone lattogeno placentare, che stimolano la sintesi materna di IGF-1 garantendo la crescita

fetale^[35,36] rendendo meno rilevante il ruolo di GH di origine ipofisaria. Studi su piccole casistiche suggeriscono un effetto benefico della terapia sostitutiva sulla fertilità di donne con GHD^[37] in assenza di malformazioni congenite a carico dei neonati^[38]. L'analisi di più ampie casistiche di pazienti, in cui la terapia sostitutiva è stata interrotta prima del concepimento, successivamente ad esso o protratta in corso di gravidanza, non hanno evidenziato significative differenze tra i gruppi in termini di esiti e di complicanze della gravidanza^[39]. Dati recenti da due studi multicentrici non interventistici confermano questo dato^[40].

Non c'è tuttavia attualmente consenso sulla gestione di GHD in epoca gestazionale e l'uso della terapia sostitutiva con GH rimane non approvato durante il concepimento e la gravidanza.

Terapia con GH e funzione tiroidea

L'inizio della terapia con GH può indurre un'alterazione dell'assetto ormonale tiroideo. L'effetto principale consiste in una lieve riduzione dei livelli di tiroxina libera (FT4), mentre lo sviluppo di un franco ipotiroidismo centrale è più raro.

Tali evenienze sono maggiormente riscontrabili

nei primi sei mesi di trattamento^[41]. È pertanto consigliabile, alla ripresa della terapia con GH, controllare regolarmente gli indici di funzione tiroidea, particolarmente nel primo anno in cui è più frequente osservare la riduzione di FT4.

Terapia con GH e funzione surrenalica

Il sistema GH/IGF inibisce l'espressione e l'attività dell'11beta-idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 1 (11β-HSD-1), enzima principalmente localizzato a livello di fegato, tessuto adiposo e gonadi, responsabile della conversione del cortisone in cortisolo^[42]. L'inizio della terapia con GH in pazienti ipopituitarici può smascherare forme latenti di ipocorticossurrenalismo secondario o richiedere adeguamenti della posologia cortisonica in pazienti in terapia sostitutiva subottimale. È pertanto consigliabile, alla ripresa della terapia sostitutiva con GH, rivalutare la funzione dell'asse ipotalamo/ipofisi/surrene mediante dosaggio del cortisolo sierico e, quando necessario, test di stimolo con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH)^[43]. In caso di concomitante terapia sostitutiva adeguando la posologia del cortisone alle esigenze del paziente.

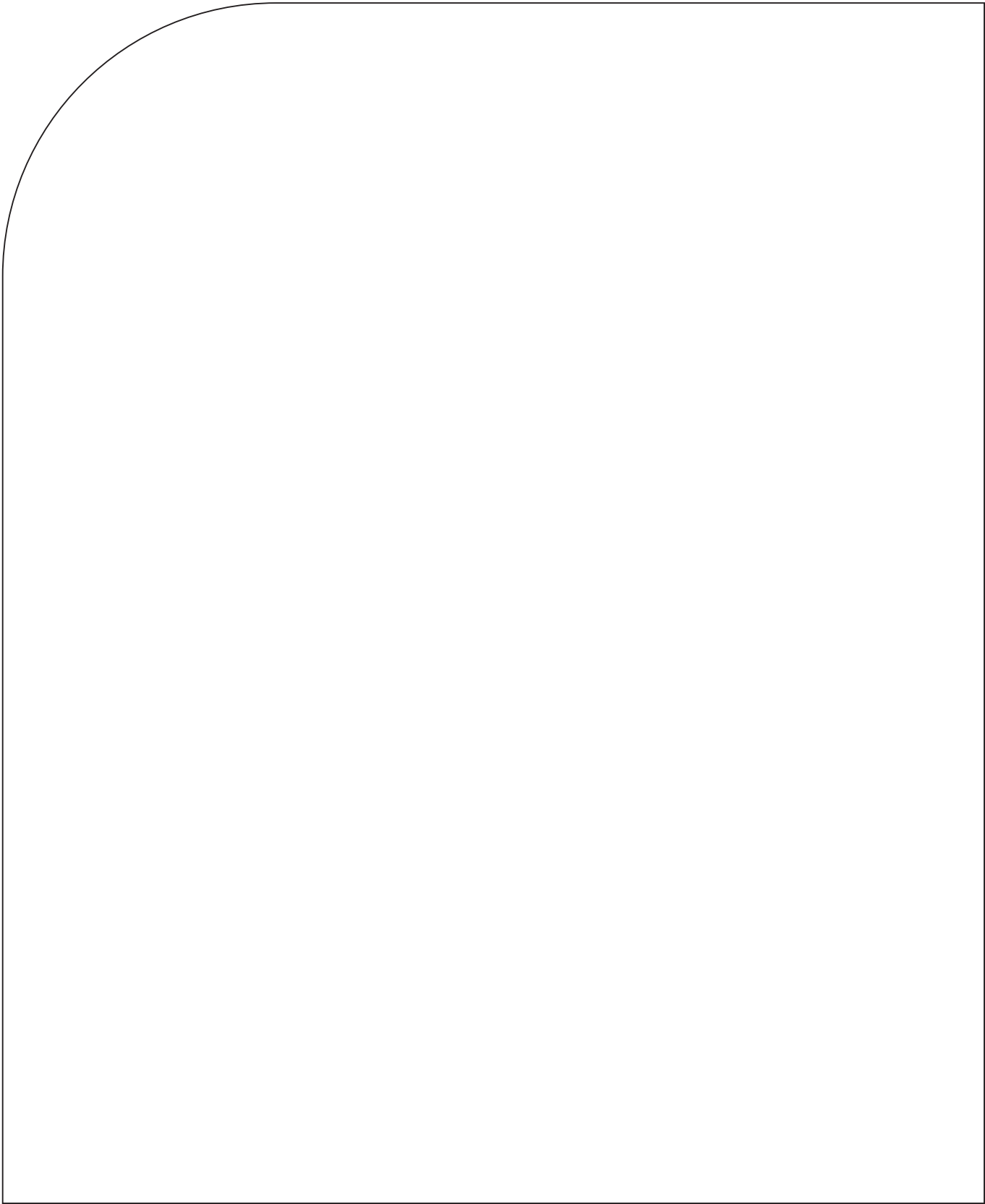
CONCLUSIONI

L'età della transizione è un periodo particolarmente complesso per il paziente con GHD. La stretta collaborazione fra pediatra ed endocrinologo dell'adulto è fondamentale per la continuità di cura e diminuire così il rischio di interruzione del trattamento con GH. La conoscenza delle specifiche tematiche dell'età di transizione è altresì importante per ottimizzare il dosaggio della terapia con GH e delle altre terapie sostitutive, quando presenti deficit ipofisari multipli, e raggiungere il massimo beneficio possibile in questa delicata fase di vita.

BIBLIOGRAFIA

- Loche S, Di Iorgi N, Patti G et al. Growth hormone deficiency in the transition age. *Endocr Dev* 2018;33:46-56.
- Spaziani M, Tarantino C, Tahani N et al. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of growth hormone deficiency during the transition period: review of the literature. *Front Endocrinol* 2021;12:634288.
- Nota 39 Determina AIFA n. 430/2021 (Rettifica della Determina n. 390/2021 – G.U. n 100 del 27/04/2021).
- Cannavò S, Cappa M, Ferone D et al. Appropriate management of growth hormone deficiency during the age of transition: an Italian Delphi consensus statement. *J Endocrinol Invest* 2023;46:189-200.
- Winter Tavares AB, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. *J Pediatr* 2021;97:595-602.
- Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86:361-397.
- Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157:695-700.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1587-1609.
- Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract* 2019;25:1191-1232.
- Bizzarri C, Pedicelli S, Boscherini B et al. Early retesting by GHRH + arginine test shows normal GH response in most children with idiopathic GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2015;38:429-436.
- Laurer E, Sirovina A, Blaschitz A et al. The landscape of retesting in childhood-onset idiopathic growth hormone deficiency and its reversibility: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2022;187:265-278.
- Penta L, Cofini M, Lucchetti L et al. Growth hormone (GH) therapy during the transition period: should we think about early retesting in patients with idiopathic and isolated GH Deficiency? *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:307.
- Sbardella E, Crocco M, Feola T et al. GH deficiency in cancer survivors in the transition age: diagnosis and therapy. *Pituitary* 2020;23:432-456.
- Secco A, Di Iorgi N, Napoli F et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4195-4204.
- Cook DM, Yuen KC, Biller BM et al; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients—2009 update: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009;15:580-586.
- Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S et al. Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA. *J Endocrinol Invest* 2015;38:377-382.
- Patti G, Noli S, Capalbo B et al. Accuracy and limitations of GH (Growth Hormone) releasing hormone-arginine retesting in young adults with childhood-onset gh deficiency. *Front Endocrinol* 2019;10:525.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888-3921.
- Rossini A, Lanzi R, Galeone C et al. Bone and body composition analyses by DXA in adults with GH deficiency: effects of long-term replacement therapy. *Endocrine* 2021;74:666-675.
- De Cobelli F, Rossini A, Esposito A et al. Short-term evaluation of cardiac morphology, function, metabolism and structure following diagnosis of adult-onset growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2019;46-47:50-54.
- Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1405-1411.

22. Yuen KC, Alter CA, Miller BS et al. Adult growth hormone deficiency: optimizing transition of care from pediatric to adult services. *Growth Horm IGF Res.* 2020;56:101375.
23. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Unger N et al. Motivation for and adherence to growth hormone replacement therapy in adults with hypopituitarism: the patients' perspective. *Pituitary* 2020;23:479-487.
24. Geffner ME. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:205-208.
25. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136-3141.
26. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: The SA-GhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1661-1672.
27. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN et al. GH therapy in childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2794-2801.
28. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *Eur J Endocrinol* 2012;166:1061-1068.
29. Losa M, Castellino L, Pagnano A et al. Growth hormone therapy does not increase the risk of craniopharyngioma and nonfunctioning pituitary adenoma recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1573-1580.
30. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL et al. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors-a review of research and clinical practice. *Pituitary* 2021;24:810-827.
31. Ho KKY, O'Sullivan AJ, Weissberger AJ, Kelly JJ. Sex steroid regulation of growth hormone secretion and action. *Horm Res* 1996;45:67-73.
32. Van der Klaauw AA, Biermasz NR, Zelissen PMJ et al. Administration route-dependent effects of estrogens on IGF-I levels during fixed GH replacement in women with hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 2007;157:709-716.
33. Janssen YJ, Helmerhorst F, Frolich M, Roelfsema F. A switch from oral (2 mg/day) to transdermal (50 mg/day) 17beta-estradiol therapy increases serum insulin-like growth factor-I levels in recombinant human growth hormone (GH)-substituted women with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:464-467.
34. Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG et al. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1191-1196.
35. Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:121-127.
36. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2054-2057.
37. Giampietro A, Milardi D, Bianchi A et al. The effect of treatment with growth hormone on fertility outcome in eugonadal women with growth hormone deficiency: report of four cases and review of the literature. *Fert Steril* 2009;91:930.e7-11.
38. Wirén L, Boguszewski CL, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002;57:235-239.
39. Vila G, Akerblad AC, Mattsson AF et al. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. *Fert Steril* 2015;104:1210-1217.
40. Biller BMK, Höybye C, Carroll P et al. Pregnancy outcomes in women receiving growth hormone replacement therapy enrolled in the NordiNet® International Outcome Study (IOS) and the American Norditropin® Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program. *Pituitary* 2021;24:611-621.
41. Losa M, Scavini M, Gatti E et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on thyroid function in adults with growth hormone deficiency. *Thyroid* 2008;18:1249-1254.
42. Agha A, Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis. *Clin Endocrinol* 2007;66:459-465.
43. Giavoli C, Bergamaschi S, Ferrante E et al. Effect of growth hormone deficiency and recombinant hGH (rhGH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic isolated GH deficiency. *Clin Endocrinol* 2008;68:247-251.



OMNITROPE® *5 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 5 - 1,5 ml* 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106135/E - Prezzo al pubblico: 140,29 €. | OMNITROPE® *10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml* 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106162/E - Prezzo al pubblico: 266,54 €. | OMNITROPE® *15 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 15 - 1,5 ml* 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106109/E - Prezzo al pubblico: 399,81 €.

Classe S.S.N.: A nota 39 - Regime di Fornitura: RRL. Prezzi non comprensivi delle riduzioni di cui alle determinazioni AIFA del 03/07/2006 e del 29/09/2006.