



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Deficit di ormone della crescita

in età evolutiva

Revisione 1

STATO

DATA

FIRMA

APPROVATO

APPLICATO DAL



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 2/21

Sommario

- 1. Premessa**
 - 1.1 Finalità e obiettivi**
 - 1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**
 - 1.3 Dati epidemiologici della patologia**
- 2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali**
- 3. Campo di applicazione**
- 4. Descrizione del percorso**
 - 4.1 Flow chart di sintesi del percorso**
- 5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati**
- 6. Diffusione**
- 7. Aggiornamenti**

Allegati e moduli utilizzati



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 3/21

1. PREMESSA

1.1 Finalità e obiettivi

Il deficit di ormone della crescita (GHD) è una condizione patologica caratterizzata da anomalie auxologiche, cliniche e metaboliche causate da una ridotta secrezione di ormone della crescita (GH), con conseguente riduzione dei fattori di crescita (in particolare l'Insulin-Like Growth Factor-I o IGF-1) responsabili di gran parte delle modificazioni accrescitive a livello della cartilagine di coniugazione. L'eziologia del GHD in età evolutiva può variare da forme di completa assenza di GH a forme di deficit parziale, isolate o associate a deficit di altre tropine e può essere idiopatico o secondario a molteplici cause.

La diagnosi di GHD isolato ed idiopatico in età pediatrica è tuttora oggetto di discussione soprattutto nei casi con normale morfologia della regione ipotalamo-ipofisaria poichè non esiste un "gold standard" diagnostico di riferimento. La secrezione di GH deve, infatti, essere considerata un "continuum" tra la normalità e il GHD severo. A oggi, rimane soprattutto difficoltosa una corretta distinzione tra bambini con bassa statura e GHD "mild" e bambini con bassa statura non-GHD.

In questo contesto, s'inserisce la necessità di elaborare tale documento.

La costruzione di questo "percorso" prevede la definizione degli obiettivi, dei ruoli e degli ambiti d'intervento degli operatori sanitari coinvolti, a garanzia della chiarezza delle informazioni all'utente e al fine di migliorare la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate nell'ambito della diagnosi e trattamento di GHD.

I principali obiettivi sono:

- garantire un'uniformità della diagnosi di GHD in età evolutiva in tutto il territorio nazionale
- garantire un uniforme accesso alla terapia sostitutiva in tutto il territorio secondo Nota AIFA 39 (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 154 del 5 luglio 2014).
- garantire uniformità nel follow-up del paziente in terapia e nella rivalutazione a fine terapia per la distinzione tra un eventuale deficit transitorio o permanente.

1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso

La valutazione per sospetto GHD in un bambino di bassa statura, definita quest'ultima come statura ≤ -2 deviazioni standard (DS), non dovrebbe essere iniziata prima di aver preso in considerazione ed escluso altre cause di deficit staturale che hanno una frequenza nettamente superiore, quali la malattia celiaca e l'ipotiroidismo acquisito (Tabella 1), o varianti normali di bassa statura (Tabella 2).

Criteri per iniziare immediatamente gli accertamenti nel forte sospetto di GHD sono:

- grave bassa statura (statura ≤ -2.5 DS)
- statura ≤ -1.5 DS rispetto al target familiare e velocità di crescita (VC) ≤ -2 DS o ≤ -1.5 DS dopo 2 anni consecutivi
- statura ≤ -2 DS con VC ≤ -1 DS valutata a distanza di almeno 6 mesi, o decremento della statura di 0.5 DS in un anno in bambini al di sopra di 2 anni
- in assenza di bassa statura, VC ≤ -2 DS su un anno, o ≤ -1.5 DS su due anni consecutivi
- in presenza di bassa statura, segni suggestivi di una lesione endocranica (arresto della crescita, disturbi visivi, vomito e cefalea ricorrente....)
- concomitanti deficit dell'ipofisi anteriore (ipotiroidismo e/o ipocortisolismo centrali)



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 4/21

- segni o sintomi neonatali suggestivi di deficit di GH (ipoglicemia, ittero prolungato, micropene/criptorchidismo).

1.3 Dati epidemiologici della patologia

Si stima che circa il 40% delle visite eseguite presso un centro specialistico di Auxologia/Endocrinologia veda come motivo d'invio una sospetta bassa statura. Negli Stati Uniti, circa 2.2 milioni di soggetti in età evolutiva presentano un quadro di bassa statura. Sebbene sia difficile estrapolare un dato esatto di prevalenza di GHD a causa della variabilità dei dati epidemiologici presentati in letteratura, il GHD è considerato una causa rara di bassa statura, con una incidenza di circa 1/4000 nati vivi.

2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2):P1-9. doi: 10.1530/EJE-15-0873. Epub 2015 Nov 12.

Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S, Nicoletti MC, Castello R, Di Somma C, Garofalo P, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Saggese G, Salerno M, Tonini G, Toscano V, Zucchini S, Cappa M. 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; Vol. 38 (3): 377-82

Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev* 2014;35(3):376-432

Argente J. Challenges in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 2-10

Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr* 1952 14:432-441

Bertino et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2010; 51: 353-61

Bozzola M, Meazza C. Growth hormone deficiency: diagnosis and therapy in children. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5: 273-284

Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y). *Eur J Clin Nutr* 2002, 56: 171-180

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005 Feb; 152(2):165-70.



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 5/21

Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. JAMA 2014 May 7;311(17):1787-96. doi: 10.1001/jama.2014.3970.

Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. J Endocrinol Invest 2003; 26: 54-63

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: 3990-93

Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients -2009 update. End Pract 2009; 15: 1

Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Almaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-1 levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. Eur J Endocrinol 2007 Dec; 157(6): 701-8

Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2016, 30: 705-736

Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJ, Dijkman-Neerincx RH et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. Arch Dis Child 2005, 90(8): 807-12

Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2016; 30: 679-691

Greulich WW, Pyle SL. Radiographic Atlas of Skeletal Development of hand and wrist, 2nd ed. Stanford, CA, Standord University Press, 1959

Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, 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 Nov 25 [Epub ahead of print]

Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 154 del 5 luglio 2014.

Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 270 del 18 novembre 2010.



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 6/21

Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-1 measurement. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 589-96

Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 496-509

Meazza C, Gertosio C, Pagani S, Pilotta A, Tinelli C, Buzi F, Farello G, Genoni G, Bona G, Bozzola M. Is retesting in growth hormone deficient children really useful? *Minerva Endocrinol* 2016, Jun 15

Murray PG, et al. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 101:96–100. doi:10.1136/archdischild-2014-307228

Ranke MB, Mullis PE. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. ed 4. Basel, Karger, 2011, pp I–XII (DOI:10.1159/000327400)

Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity and weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976, 51: 170-179

Wetterau LA. The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(11-12):1049-55. doi: 10.1515/jpem.2011.327.

Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone and IGF research* 18:89-110, 2008

www.who.int/childgrowth/standards/

3. Campo di applicazione e responsabilità

Tale percorso prevede la sua applicazione in età pediatrica e di transizione in quei casi di bassa statura ove vi sia il sospetto clinico di GHD (vedi paragrafo 1.2).

4. Descrizione del percorso

Definizione di Bassa statura

La statura è un parametro dotato di un'ampia variabilità interindividuale, tanto che non si può parlare di statura "normale" in senso assoluto, ma di statura compresa nell'ambito della variabilità statisticamente normale in una determinata popolazione; tale range è compreso tra il 3° ed il 97° centile (± 1.9 DS). Si definisce quindi bassa statura quella inferiore o uguale a -2 DS.



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 7/21

Valutazione della crescita (auxologica)

La valutazione auxologica di un bambino prevede, oltre ad un'attenta anamnesi personale e familiare ed all'esame obiettivo, la raccolta di alcuni parametri fondamentali:

Statura: la posizione del bambino è il primo punto fondamentale per una corretta valutazione. I piedi devono essere appoggiati sul pavimento, con i talloni che toccano il muro (o la parte posteriore dello statimetro). Le gambe ed il bacino devono essere allineati, glutei e scapole devono toccare posteriormente lo statimetro. Il capo deve essere posizionato con il margine più basso dell'orbita sullo stesso piano orizzontale dei meati uditivi esterni. Il bambino va invitato a respirare e durante l'inspirazione si esercita una lieve trazione sulle mastoidi; mantenendo la trazione, si rileva la statura al termine della successiva espirazione. La statura deve poi essere riportata sulle relative curve di crescita (è consigliabile l'uso di standard di riferimento specifici per popolazione aggiornati quali, attualmente, Cacciari et al. 2006 per la popolazione italiana, [collegamento growth4](#)). Nel bambino al di sotto dei due anni va effettuata la misurazione della lunghezza in posizione supina mediante apposito infantometro con piano d'appoggio rigido (curve WHO).

Velocità di crescita: è l'indicatore più sensibile della salute di un bambino. Si esprime in cm/anno e si confronta su apposite curve di riferimento (Tanner) per età cronologica ed eventualmente per età ossea. Un decremento della velocità di crescita al di sotto di 1 DS o del 25° centile per l'età ed il sesso può richiedere un approfondimento diagnostico (ad esclusione del periodo peripuberale), anche quando la statura in termini assoluti non risulti ancora compromessa. In caso di soggetti sottoposti a radioterapia cranica e/o TBI, non è necessario attendere un peggioramento di VC per iniziare gli accertamenti. Un bambino, sempre cresciuto bene, che manifesta un rallentamento o un arresto della crescita deve sempre far sospettare una patologia organica (es. malattia cronica all'esordio, morbo di Crohn o deficit di GH secondario a patologie acquisite del SNC).

Statura bersaglio: è utilizzata per valutare il potenziale genetico di crescita. È la statura media compresa tra le stature dei genitori, si calcola:

$(\text{statura madre} + \text{statura padre} \pm 13 \text{ cm})/2$

(+13 cm se maschio; - 13 cm se femmina)

E' consigliabile utilizzare un range di normalità rispetto al valore assoluto della statura bersaglio, calcolabile aggiungendo e sottraendo 8 cm al valore stesso.

Circonferenza cranica: va controllata sempre alla prima visita ed ad ogni controllo nei primi due anni di vita. Sebbene nel GHD si riscontri classicamente un normale accrescimento della circonferenza cranica, soprattutto nel bambino piccolo si possono riscontrare una predominanza del neurocranio rispetto allo splancocranio, e delle bozze frontali prominenti. Il viso può essere caratterizzato dall'ipoplasi della radice del naso e da un aspetto complessivo descritto come a "faccia da bambola".

Peso e Indice di Massa Corporea (Body Mass Index – BMI):

Un aumento di peso associato a un rallentamento della velocità di crescita devono insospettire il clinico, in quanto possono essere suggestive di GHD così come segno di ipotiroidismo, ipercortisolismo, sindrome di Prader-Willi o altre obesità genetiche. Un BMI molto ridotto, invece, può indicare malnutrizione o



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 8/21

malassorbimento, anche se nella maggioranza dei casi la magrezza del bambino è costituzionale. Per la valutazione del BMI in età pediatrica esistono specifiche curve di riferimento (curve WHO).

Età ossea: si tratta di una radiografia del polso e della mano non dominante, valutata per confronto con specifici atlanti di riferimento (Greulich-Pyle, Tanner-Whitehouse RUS III). L'età ossea è un mezzo di valutazione dell'età biologica del soggetto ed ha un significato nell'orientamento iniziale della diagnosi; la sua valutazione va considerata sempre insieme alla statura, alla velocità di crescita ed allo sviluppo puberale. L'interpretazione dell'età ossea in rapporto all'età cronologica del soggetto (definizione di età ossea anticipata, corrispondente o ritardata) e la previsione della statura adulta sono ottenibili utilizzando il metodo di Bayley e Pinneau.

Il ritardo dell'età ossea è una caratteristica comune a molti quadri di bassa statura (Tabelle 1 e 2) e non è di per sé indicativo di patologia. L'età ossea può non essere significativamente ritardata in quei pazienti in cui il GHD insorge durante la pubertà, in quanto la maturazione ossea avviene comunque sotto l'azione degli ormoni sessuali, o in caso di patologia organica.

Proporzioni corporee: nel GHD si osserva classicamente una bassa statura armonica. Un differente riscontro deve indirizzare il sospetto diagnostico verso una bassa statura da anomalie scheletriche. In questi casi, le misure delle proporzioni corporee più utili sono rappresentate dall'apertura delle braccia (ARM SPAN), dal rapporto tra lunghezza da seduti/lunghezza totale e dal rapporto tra lunghezza del tronco/lunghezza delle gambe. La lunghezza delle gambe può essere determinata misurando la lunghezza da seduti e sottraendola alla lunghezza totale (lunghezza subschiatica). Il rapporto lunghezza da seduti/lunghezza totale va riportato su opportune curve di riferimento (Fredriks AM, et al. Arch Dis Child 2005). Le proporzioni corporee variano significativamente nell'età infantile; alla nascita e nei primi anni di vita, il tronco e la testa sono relativamente più sviluppati; proporzioni corporee paragonabili a quelle dell'adulto vengono raggiunte solo dopo gli 8-9 anni di età.

Criteri per iniziare immediatamente gli accertamenti nel forte sospetto di GHD:

- grave bassa statura (statura < -2.5 DS)
- statura ≤ -1.5 DS rispetto al target familiare e velocità di crescita (VC) ≤ -2 DS o ≤ -1.5 DS dopo 2 anni consecutivi
- statura ≤ -2 DS con VC ≤ -1 DS valutata a distanza di almeno 6 mesi, o decremento della statura di 0.5 DS in un anno in bambini al di sopra di 2 anni
- in assenza di bassa statura, VC ≤ -2 DS su un anno, o ≤ -1.5 DS su due anni
- in presenza di bassa statura, segni suggestivi di una lesione endocranica (arresto della crescita, disturbi visivi, vomito e cefalea ricorrente....)
- concomitanti deficit dell'ipofisi anteriore (ipotiroidismo e/o ipocortisolismo centrali)
- segni o sintomi neonatali suggestivi di deficit isolato di GH o deficit ipofisario multiplo (ipoglicemia, ittero prolungato, micropene/criptorchidismo).

La diagnosi di deficit di GH



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 9/21

Si premette che la diagnosi di deficit di GH in età evolutiva non debba mai basarsi sulla sola risposta ai test farmacologici, ma debba procedere congiuntamente con la valutazione dei parametri clinici, auxologici, biochimici e strumentali.

Iter diagnostico

Nella valutazione di un bambino con bassa statura, è necessario eseguire un'attenta raccolta anamnestica al fine di individuare condizioni suggestive di deficit di GH e di altre tropine ipofisarie quali:

- 1) ipoglicemia, ittero prolungato, micropene/criptorchidismo in epoca neonatale
- 2) pregressa irradiazione del cranio
- 3) pregresse patologie del SNC (tumori, traumi, infezioni)
- 4) familiarità per GHD
- 5) anomalie della linea mediana (labiopalatoschisi, oloprosencefalia, incisivo unico).

E' necessario conoscere il **peso alla nascita** del soggetto: nel GHD, il peso alla nascita, corretto per età gestazionale, è classicamente normale. In caso di soggetti *small for gestational age* (SGA) è necessario seguire il follow-up specifico per patologia.

È necessario procedere ad escludere le cause più frequenti di bassa statura (vedi tabella 1) quali:

- ipotiroidismo severo
- insufficienza renale cronica
- malattie infiammatorie intestinali
- altre malattie croniche sistemiche
- sindrome di Turner
- alterazioni scheletriche

Esami di laboratorio

E' consigliabile che il PLS/MMG prescriva al paziente con bassa statura l'esecuzione di esami di 1° livello quali:

- emocromo ed indici di flogosi
- funzionalità epatica e renale, elettroliti, emogasanalisi, proteine totali ed elettroforesi, esame chimico-fisico delle urine
- screening per la malattia celiaca (antiTG ± AGA a seconda dell'età del soggetto con valutazione concomitante delle IgA),
- funzionalità tiroidea (FT4, TSH)
- metabolismo fosfo-calcico
- IGF-1

La valutazione *random* delle concentrazioni sieriche di GH non ha valore clinico in quanto la secrezione del GH è pulsatile (maggioranza di picchi notturni con valori estremamente ridotti tra un picco e l'altro). Per tale motivo, la diagnosi di GHD necessita attualmente dell'esecuzione di test di provocazione, ad eccezione delle



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 10/21

forme sospette congenite ovvero nel neonato o nei primi 2 anni di vita, quando si riscontrano bassi valori di GH sierico in corso di ipoglicemia associati ad almeno un altro deficit ipofisario e/o ad un'anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o neuroipofisi.

Test farmacologici per lo studio della secrezione di GH

Nei bambini con bassa statura e sospetto deficit di GH la diagnosi viene classicamente posta quando le concentrazioni di GH non raggiungono un valore di cut-off dopo due stimoli farmacologici eseguiti in giorni differenti.

L'attendibilità dei test di stimolo per la valutazione della secrezione di GH è tuttora discussa per la mancanza di valori di riferimento in controlli normali, per la variabilità nella risposta ai test legata ad età, a stadio puberale e al peso ed, infine, per l'uso di differenti metodi di laboratorio per la misurazione del GH sierico. Inoltre, la risposta del GH allo stimolo farmacologico può essere influenzata dal pattern di secrezione del GH precedente lo stimolo stesso, ad esempio se quest'ultimo viene somministrato durante un picco spontaneo di GH, nei minuti successivi l'inibizione somatostatinergica determina una mancata risposta del GH allo stimolo.

La Nota AIFA 39 (G.U. 154/2014), che stabilisce in Italia le indicazioni e le modalità dell'erogazione della terapia con GH, ha stabilito un valore cut off di 8 ng/ml per la risposta ai test farmacologici classici (vedi paragrafo specifico). La risposta di GH al test combinato con GH-RH + arginina è invece considerata deficitaria se inferiore a 20 ng/ml.

Una risposta normale ad un test di stimolo è considerata indicativa di normale secrezione di GH. Nonostante ciò, in considerazione di quanto già affermato, è possibile eccezionalmente ripetere i test di stimolo se i parametri clinici permangono fortemente suggestivi di GHD nel tempo (vedi flow-chart al punto 4.1).

La somministrazione di steroidi gonadici nei giorni precedenti il test (priming) è stata suggerita nei bambini in età pubere che però siano ancora prepuberi, allo scopo di ridurre il numero dei falsi positivi in quanto la normale secrezione di GH in età pubere dipende anche dall'azione degli ormoni sessuali. Tuttavia il priming con steroidi nei bambini in epoca peripuberale rimane un argomento controverso. Un rallentamento della crescita nel periodo puberale o immediatamente precedente può dipendere il più delle volte da un ritardo costituzionale di crescita e pubertà o da una patologia della pubertà stessa, problematiche che non prevedono l'utilizzo di ormone della crescita.

Possono essere utilizzati quali stimoli per valutare la produzione e secrezione di GH: ipoglicemia indotta da insulina, clonidina, arginina, glucagone e GH-RH in combinazione con l'arginina (vedi tabella 3). In tabella sono indicati tutti i tempi di prelievo possibili per ogni singolo test: tali tempi possono variare da centro a centro.

- L'ipoglicemia indotta da insulina (ITT) è il test più antico per lo studio della secrezione del GH ed è considerato il "gold standard". Il suo meccanismo di azione non è completamente noto, ma sembra che l'ITT riduca il tono somatostatinergico ipotalamico. Una riduzione glicemica di almeno 30 mg/dl dal valore basale è necessaria per stimolare il rilascio di GH. Pertanto, è generalmente raccomandato di ottenere una riduzione di circa il 50% del valore glicemico basale quale prerequisito per una adeguata stimolazione. L'insulina regolare viene iniettata per via endovenosa al dosaggio di 0.1 U/Kg ed i prelievi vengono effettuati dopo -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, e 120 min per dosare glicemia, GH e cortisolo.



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 11/21

L'ITT è controindicato nei pazienti di età inferiore ai 3 anni o affetti da epilessia o con storia d'ipoglicemia severa o con sospetta insufficienza surrenalica. In caso di eventuali ipoglicemie gravi durante il test, è necessario avere a disposizione:

- soluzione di glucosio al 10%, da somministrare alla dose di 2 ml/kg
- idrocortisone 50-100 mg ev
- glucagone 1 mg im
- La clonidina è un agonista alfa-2 adrenergico che stimola la secrezione del GH negli animali e nell'uomo. La somministrazione di clonidina può indurre sonnolenza, cefalea transitoria e significativa riduzione della pressione arteriosa. La dose utilizzata è di 100-150 µg/m² per via orale, con prelievi dopo -30, 0, 30, 60, 90 e 120 min.
- L'arginina cloridrato viene infusa per via endovenosa alla dose di 0.5 g/kg in 30 minuti ed i prelievi vengono effettuati dopo -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min. Dopo somministrazione di arginina cloridrato è stata riportata acidosi plasmatica, effetto che rappresenta una controindicazione in pazienti con insufficienza renale cronica.
- Il test al glucagone è risultato stimolare la secrezione di GH direttamente o attraverso l'iperglicemia, ma il suo meccanismo di azione non è completamente noto. Il glucagone può essere somministrato endovena, intramuscolo o sottocute ed il tempo del picco del GH dipende dalla modalità di somministrazione. La modalità di somministrazione più usata è 0.1 mg/kg (dose max 1 mg) intramuscolo con prelievi a -30, 0, 30, 60, 90, 120 e 180 min per la determinazione di GH, glucosio, insulina e cortisolo.
- Il GH-RH ipotalamico è lo stimolo naturale per la secrezione del GH. Il test diagnostico con GH-RH è indicato nei casi in cui si voglia valutare la reale capacità ipofisaria di secernere il GH e, quindi, lo stato dell'asse ipotalamo-ipofisario. Essendo il GH-RH capace di agire direttamente sui recettori ipofisari delle cellule che secernano il GH, il test rappresenta un mezzo necessario per discriminare la natura del GHD (ipofisario e/o ipotalamico). La risposta del GH all'iniezione di un singolo bolo di GH-RH sintetico mostra però una grande variabilità inter- ed intra-individuale, presumibilmente correlata alle variazioni episodiche della secrezione endogena di somatostatina. Per questa ragione, il pretrattamento con sostanze capaci di ridurre il tono somatostatinergetico endogeno, come l'arginina, riduce la sua variabilità. L'arginina viene infusa come sopra riportato ed il GH-RH viene iniettato all'inizio dell'infusione. Il test con GHRH + arginina viene in genere definito come test massimale o combinato e, diversamente dagli altri test, si considera normale una risposta > 20 ng/ml. E' attualmente il test più indicato nella rivalutazione a fine terapia per la diagnosi di GHD in età adulta.

In conclusione, data la scarsa accuratezza e riproducibilità dei test di provocazione, si ricorda che la diagnosi di GHD debba quindi sempre tener conto anche dei criteri clinico-auxologici, in particolare della velocità di crescita, che è sempre rallentata nel deficit di GH, mentre si mantiene regolare nelle varianti normali del processo accrescitivo.

INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS (IGFs) e IGF-Binding Proteins (IGFBPs)

I livelli di IGF-I mostrano variazioni diurne molto piccole, pertanto la loro misurazione rappresenta un buon indice della secrezione di GH. Le concentrazioni di IGF-I sono dipendenti dall'età, con valori più bassi nella prima infanzia e graduale aumento durante gli anni successivi ed in pubertà. L' IGF-I circola legato all'



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 12/21

IGFBP-3 e ad una subunità acidolabile in complessi di 150 kd. L'IGFBP-3 è anch'essa GH-dipendente ma mostra minori variazioni dipendenti dall'età. La subunità acidolabile (ALS), una glicoproteina di 84-86 kDa, è anch'essa GH-dipendente. Molti studi hanno dimostrato che la determinazione delle IGF-I o delle IGFBP-3 da sole o in combinazione non hanno sufficiente sensibilità nella diagnosi di GHD nei bambini. Tuttavia, si consiglia una loro valutazione in quanto invariabilmente ridotte nelle forme di GHD severo. Al contrario una normale concentrazione plasmatica di entrambe non può escludere definitivamente un quadro di GHD. Data la dipendenza dall'età della concentrazione delle IGF-I ed IGFBP-3, è necessario paragonare i valori misurati con valori normali di riferimento per età e genere.

ALTRI ESAMI

Prima dell'inizio della terapia, è consigliabile valutare il metabolismo glucidico (glicemia, insulina e HbA1c) e tutte le tropine ipofisarie (ACTH, Cortisolo, PRL, FT4 e TSH).

La RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE della ZONA IPOTALAMO-IPOFISARIA

La risonanza magnetica nucleare (RMN) della zona ipotalamo-ipofisaria è obbligatoria in ogni bambino con documentato deficit di GH. Anomalie dell'area ipotalamo ipofisaria possono essere dovute a difetti nello sviluppo (ereditari o sporadici) o a condizioni acquisite (quali neoplasie). Le prime vanno da anomalie isolate dell'ipofisi (agenesia ipofisaria, ipoplasia dell'ipofisi anteriore, interruzione del peduncolo, ectopia dell'ipofisi posteriore), a malformazioni severe della linea mediana quali l'oloprosencefalia o il meningocele transfenoidale. Difetti gravi del cranio o della linea mediana del viso sono stati associati con il deficit di GH isolato o con il deficit combinato di ormoni ipofisari. Pazienti con deficit di GH correlato ad alterazioni morfologiche della zona ipotalamo-ipofisaria, specialmente con ectopia della neuroipofisi, hanno un'alta probabilità di presentare un deficit di GH permanente al re-testing. La presenza di un'anomalia ipotalamo-ipofisaria in pazienti con deficit di GH può essere suggestiva di un difetto permanente, soprattutto se associato ad altri deficit ormonali.

TEST GENETICI

Il cariotipo deve essere eseguito in tutte le bambine con bassa statura nel corso delle indagini diagnostiche per GHD.

Si suggerisce l'esecuzione di test genetici specifici nei seguenti casi:

- 1) difetti congeniti
- 2) familiarità positiva per GHD e/o consanguineità dei genitori
- 3) severa bassa statura associata a malformazioni
- 4) anomalie morfologiche della regione ipotalamo-ipofisaria alla RMN

Mutazioni a carico di GH1, GHRHR, RNPC3, SOX3, GHSR, ALMS1, IFT172 sono state identificate in pazienti con GHD isolato e normale quadro neuroradiologico. Numerosi altri geni possono essere mutati (POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, SOX2, SOX3, GLI2, GLI3, FGFR1, FGF8, IGSF1,



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 13/21

ARNT2, TCF7L1, CHD7, CDON, GPR161 e PROKR2) quando il GHD è associato ad altri deficit ipofisari e in presenza di alterazioni cliniche e/o neuroradiologiche specifiche.

TERAPIA

Le indicazioni e le modalità dell'erogazione della terapia con ormone della crescita sono regolate attualmente in Italia dalla Determinazione alla Nota 39 n° 616 del 19/06/2014 (G.U. 154/2014), che riporta quanto segue.

Prescrizione

La prescrizione del GH è a carico del Servizio Sanitario Regionale, su diagnosi e piano terapeutico di Centri Specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

La prescrizione è limitata alle seguenti condizioni:

• **Primi 2 anni di vita:**

al di sotto di 2 anni di vita non è necessario praticare i test farmacologici se la RMN ha dimostrato un'anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi, in bambino con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia

• **Fasi successive dell'età pediatrica:**

Parametri clinico-auxologici:

a) statura inferiore o uguale a -3 DS

oppure

b) statura inferiore o uguale a -2 DS e velocità di crescita/anno <-1 DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi, o riduzione della statura di 0,5 DS/anno nei bambini > 2 anni.

oppure

c) statura inferiore a -1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno minore o uguale a -2 DS, o minore o uguale a -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi.



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 14/21

d) velocità di crescita/anno minore o uguale a -2 DS, o minore o uguale a -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita. Nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (in quanto la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS della velocità di crescita staturale);

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuro-radiologico;

Parametri di laboratorio:

a) risposta di GH < 8 ng/ml a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti

b) risposta di GH < 20 ng/ml nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina

Dose

Il range suggerito deve essere compreso tra 0,025 e 0,035 mg/Kg/die (0,160-0,240 mg/kg/settimana). E' consigliato iniziare con il dosaggio minore efficace monitorando poi crescita e livelli di IGF-1 e ricordando che i soggetti con deficit più severo mostrano una maggior sensibilità all'ormone. L'ormone deve essere somministrato alla sera, indicativamente all'addormentamento.

Il dosaggio specifico (all'interno del range) dovrà essere personalizzato in base alla risposta terapeutica (considerare velocità di crescita e valori di IGF-1) del paziente stesso.

Prima dell'inizio della terapia, è consigliabile discutere con paziente e famiglia le loro aspettative e l'eventuale necessità di interrompere la terapia in caso di mancata risposta alla stessa. Ad oggi, non esiste una definizione condivisa di "non responder": si può considerare non soddisfacente l'incremento di VC quando < 2.5 cm/anno rispetto pre-terapia o < 50% rispetto al baseline nel 1° anno di terapia e il guadagno staturale quando < 0.5 DS rispetto al dato pre-terapia. Si consiglia di valutare l'efficacia della terapia dopo almeno un anno. In caso di risposta terapeutica insoddisfacente, si consiglia di valutare l'aderenza alla terapia stessa e/o di rivalutare la diagnosi di GHD.

Effetti indesiderati

Sono rari e descritti nel 3% dei soggetti trattati in età pediatrica. Possono verificarsi: lipodistrofie, ipertensione endocranica benigna, edema periferico, epifisiolisi della testa del femore, peggioramento di una scoliosi pre-esistente, alterata tolleranza glucidica.

Il rischio oncologico della terapia è attualmente considerato esclusivo delle condizioni caratterizzate da rischio intrinseco di malignità quali la sindrome di Bloom e l'anemia di Fanconi. Nei soggetti con pregressa patologia oncologica, nei quali già esiste un aumentato rischio per seconda patologia neoplastica, la decisione terapeutica deve essere valutata caso per caso.

TRATTAMENTO NELL'ETA' DI TRANSIZIONE



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 15/21

Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva e l'età di 25 anni.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH in pazienti con GHD può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
- panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno 3 ormoni ipofisari.

Al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita <1-2 cm/anno o età ossea pari a 14-15 anni nelle femmine/16-17 anni nei maschi) la terapia con GH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH:

- 1) risposta di GH <6 ng/ml dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
oppure
- 2) risposta di GH <19 ng/ml dopo test farmacologico con GHRH + arginina.

In caso di proseguimento della terapia, è consigliabile iniziare con un basso dosaggio (0.2-0.5 mg/die) da modificare poi in base ai valori di IGF-1 e alla sintomatologia del paziente. Il proseguimento del trattamento dovrebbe permettere un miglioramento della composizione corporea, della densità ossea, della funzionalità cardio-metabolica e della qualità della vita.

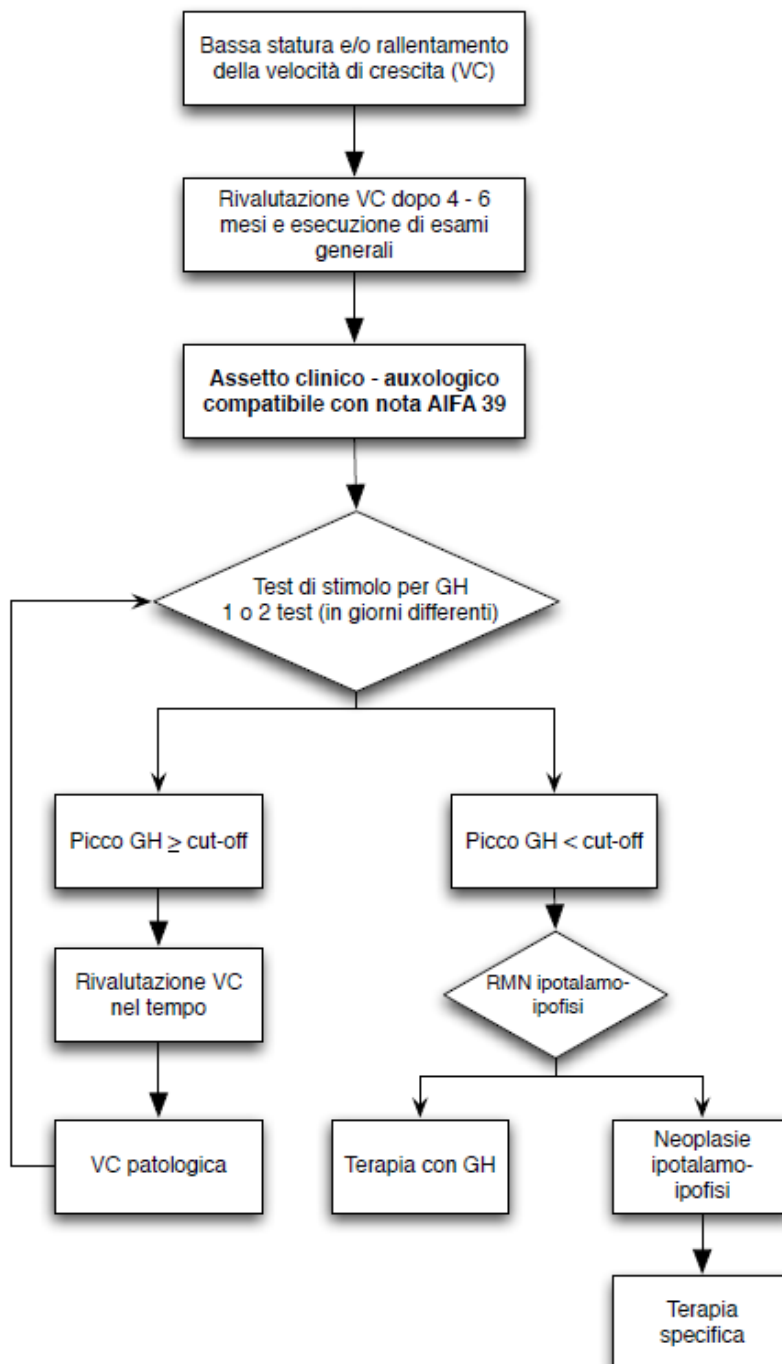
4.1 Flow chart di sintesi del percorso



**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 16/21





Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 17/21

5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati

Durante la terapia è consigliato eseguire controlli clinici (possibilmente ogni 6 mesi) e bioumorali seriati da parte dello specialista in collaborazione con il pediatra di libera scelta. Ogni 6 mesi andrebbe determinata la risposta accrescitiva in termini di variazione dell'altezza e velocità di crescita in cm e DS. Questi parametri sono da considerarsi i più importanti parametri nel monitoraggio dell'efficacia della terapia stessa.

Dal punto di vista biochimico si consiglia di controllare il profilo glucidico ogni 6 mesi (HbA1c) e il profilo lipidico almeno annualmente in corso di terapia.

La sicurezza del dosaggio di GH in atto e la compliance alla terapia devono essere monitorati sia attraverso un attento colloquio con il paziente e i suoi genitori, sia dosando IGF-1, sebbene questo parametro non sempre correli con la risposta accrescitiva del soggetto. È inoltre consigliabile controllare periodicamente la progressione dell'età ossea.

In casi di deficit ipofisario multiplo o sospetto tale (quali pazienti sottoposti a pregressa radioterapia/condizioni genetiche specifiche/difetti della linea mediana), è consigliabile controllare regolarmente la funzionalità surrenalica (ACTH e cortisolo plasmatici) e tiroidea (FT4 e TSH sierici) e in adolescenza monitorare lo sviluppo puberale ed in caso di ritardo puberale effettuare LHRH test per la valutazione delle gonadotropine ipofisarie. Nei deficit di GH isolati, nei primi 12 mesi di terapia, è comunque sempre consigliabile ricontrollare le restanti tropine, in quanto ulteriori deficit nascosti possono slatentizzarsi con l'inizio della terapia.

Sorveglianza

Si ricorda allo specialista in collaborazione con il pediatra di libera scelta l'obbligo di segnalare all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)/Istituto Superiore di Sanità (ISS) eventuali eventi avversi in corso di terapia e/o ad essa correlati secondo le normative vigenti.

L'ISS è inoltre incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato del GH, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. La registrazione delle prescrizioni è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Lo specialista prescrittore del farmaco deve compilare e aggiornare tale registro.

COMPITI DEI PLS/MMG E DELLE STRUTTURE SPECIALISTICHE

Nella cura del bambino/adolescente il PLS/MMG ha il compito di:

- individuare i soggetti con bassa statura che meritano una valutazione specialistica;
- inviare tali pazienti al centro di Auxologia/Endocrinologia Pediatrica di riferimento;
- condividere con lo specialista Auxologo/Endocrinologo la cura dei pazienti con GHD sulla base dei percorsi definiti e dei relativi dati clinici;
- coadiuvare lo specialista nel monitoraggio della terapia;
- contribuire all'educazione del paziente e famiglia;
- partecipare eventualmente allo svolgimento di ricerche cliniche.



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 18/21

I compiti del centro di Auxologia/Endocrinologia di riferimento sono:

- fare diagnosi (esecuzione dei test di stimolo, RMN encefalo, eventuali test genetici...)
- proporre e prescrivere la terapia sostitutiva secondo Determinazione alla Nota 39 n° 616 del 19/06/2014 (G.U. 154/2014),
- fornire al paziente ed ai suoi familiari le informazioni in merito alla terapia sostitutiva con GH e l'addestramento necessario all'auto-gestione della terapia a domicilio
- condividere con i PLS/MMG informazioni cliniche dei pazienti
- fornire informazioni all'osservatorio epidemiologico regionale;
- condurre ricerche scientifiche;
- promuovere e attuare attività di aggiornamento e formazione sul tema specifico.

6. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

Questo PDTA, approvato dal Consiglio Direttivo della SIEDP il 15.1.2018, sarà trasmesso attraverso i referenti regionali della SIEDP alle Regioni e Province autonome e a tutti i centri di riferimento della patologia riconosciuti dalla legge. Ogni Regione ne implementerà la sua applicazione, attraverso l'istituzione locale di gruppi di lavoro multi-professionali, con la partecipazione dei referenti regionali della SIEDP e, ove presenti, delle Associazioni dei pazienti.

7. AGGIORNAMENTI

Il presente PDTA sarà revisionato alla luce delle nuove evidenze scientifiche che dovessero rendersi disponibili e comunque entro il tempo massimo di 5 anni.



**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 19/21

Allegati e moduli utilizzati

Tabella 1: Cause di Bassa statura

Normale processo di accrescimento	Forme genetiche con compromissione endocrina non primitiva
Ritardo costituzionale di crescita Bassa statura familiare	IUGR Anomalie del gene SHOX Sindrome di Turner RASopatie (sindrome di Noonan) Sindrome di Prader-Willi Altre forme sindromiche e pluridismorfiche
Difetti ormonali	Cause non primitivamente ormonali
<i>Difetti congeniti del sistema GH-IGF1</i> Difetti della linea mediana Agenesia dell'ipofisi Anomalie anatomiche della regione ipotalamo- ipofisaria Forma idiopatica Insensibilità al GH <i>Difetti acquisiti</i> Tumori ipotalamo-ipofisari Istiocitosi X Malattie infiammatorie del SNC Idrocefalo Traumi cranici Malattie congenite del SNC (MELAS, MERF, anomalie vascolari...) <i>Altri disturbi endocrini</i> Ipotiroidismo congenito ed acquisito Bassa statura psicosociale Sindrome e malattia di Cushing Cushing iatrogeno Disordini della Vitamina D Rachitismo ipofosforemico Pseudoipoparatiroidismo Diabete tipo 1 in condizioni di prolungato non adeguato controllo metabolico	<i>Malattie cardiovascolari</i> Insufficienza cardiovascolare congestizia <i>Malattie polmonari</i> Fibrosi cistica, asma severo cronico <i>Malattie intestinali</i> Celiachia Malattie infiammatorie intestinali Anomalie congenite od acquisite dell'intestino <i>Malnutrizione</i> Basso intake calorico <i>Disordini epatici</i> <i>Disordini ematologici</i> <i>Malattie renali</i> Uremia, sindrome di Fanconi, acidosi tubulare Insufficienza renale cronica <i>Artrite reumatoide giovanile</i> <i>Errori congeniti del metabolismo</i> <i>Malattie del Sistema Nervoso Centrale</i> <i>Displasie ossee</i>



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 20/21

N.B. Nel 90% circa casi la bassa statura non è determinata da cause patologiche, ma rappresenta una variante del normale processo di accrescimento (Tabella 2). Una dettagliata anamnesi familiare con un attento esame clinico, la valutazione dell'età ossea e la verifica a breve termine della velocità di crescita sono in genere sufficienti ad escludere processi patologici.

Tabella 2: Normali varianti del processo accrescitivo

	Bassa Statura Familiare	Ritardo costituzionale di crescita
Storia familiare	Positiva per bassa statura	Positiva per ritardo puberale
Velocità di crescita	Normale	Normale (per età ossea)
Età ossea	Normale	Ritardata
Inizio della pubertà	Normale	Ritardata
Statura finale	Nel target genetico	Normale

N.B. La bassa statura familiare e il ritardo costituzionale di crescita possono coesistere.



**Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

**Deficit di ormone della crescita
in età evolutiva**

Rev.1

Pag. 21/21

Tabella 3. Test di stimolo per valutare la produzione e secrezione di GH.

	Dosaggio	Via di somministrazione	Tempi di prelievo (minuti)	Controindicazioni	Effetti collaterali
Insulina (ITT)	0.1-0.05 U/kg	e.v.	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	- < 4 anni - Epilessia - Storia di ipoglicemia severa - Sospetta insufficienza surrenalica	Ipoticemia grave. Si consiglia di avere disponibilità di glucosata 10%, idrocortisone e glucagone.
Arginina	0.5 g/kg	e.v. (in 30 minuti)	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	- Insufficienza renale cronica	Rossore cutaneo al volto. Irritazione della sede di infusione. Cefalea, Nausea, Vomito. Acidosi metabolica transitoria.
Clonidina	100-150 Ug/m ²	orale	-30, 0, 30, 60, 90, 120	- Ipersensibilità accertata - Bradicardia grave	Sonno lenza. Cefalea transitoria. Ipotensione.
Glucagone	0.1 mg/kg (dose massima g)	e.v. (bolus)	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 180	- Ipersensibilità accertata - Epilessia - Sospetta iperinsulinismo	Ipoticemia. Nausea, Vomito. Dolore addominale.
GH-RH	1 Ug/kg (dose massima g)	e.v. (bolus)	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	- Ipersensibilità accertata - Cautela nei casi di epilessia	Flushing facciale, Cefalea, Nausea, vomito, Dolore della sede di iniezione, Gusto metallico, Reazioni allergiche.
GH-RH-Arginina	GH RH: vedi sopra Arginina: vedi sopra	Vedi sopra	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	- Ipersensibilità accertata	Flushing cutaneo al volto, Dolore nella sede di iniezione, Gusto metallico, Reazioni allergiche.

* La dose di insulina regolare da somministrare può essere variabile seconda delle condizioni cliniche del bambino e del valore basale di glicemia.

¶ Durante tutto il test non monitorare fino a 30 minuti dopo la somministrazione della pressione, occorre valutare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca ogni 30 minuti.

* Effetti collaterali presenti soprattutto in caso di iniezione intramuscolare.

□

□

REDAZIONE

Gruppo di Studio SIEDP “Fisiopatologia dei Processi di Accrescimento e della Pubertà”

Coordinatore Patrizia Bruzzi (biennio 2015-2017).

Componenti del Gruppo di Lavoro:

Carla Bizzarri, Mauro Bozzola, Claudio Giacomozzi, Lorenzo Iughetti, Beatrice Messini, Barbara Predieri, Mariacarolina Salerno, Maria Elisabeth Street, Gianluca Tornese

Il documento è stato discusso dai seguenti componenti del gruppo di studio: Antonio Balsamo, Giovanni Bona, Brunetto Boscherini, Giuliana Cardinale, Luciano Cavallo, Valentino Cherubini, Vincenzo De Sanctis, Giovanni Federico, Giovanni Battista Pozzan, Elisa Rizzato, Alessandro Salvatoni, Giuseppe Scirè, Silvia Vannelli, Margherita Wasniewska, Stefano Zucchini