

***Il Pediatra tra famiglia, protocolli e linee guida
Bodrum, 2-6 settembre 2007***

Dal pediatra all'internista

Gianni Bona

**CLINICA PEDIATRICA DI NOVARA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL
PIEMONTE ORIENTALE
"AMEDEO AVOGADRO"**



gianni.bona@maggioreosp.novara.it

***La transizione dell'adolescente
con deficit di GH dal
pediatra all'endocrinologo***

***Il trasferimento di adolescenti con
diabete tipo 1 da servizi pediatrici a
centri di cura per adulti***

CONSENSUS STATEMENT

Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care

P E Clayton, R C Cuneo¹, A Juul², J P Monson³, S M Shalet⁴ and M Tauber⁵

Definizione di “transizione”

- **Il periodo compreso tra la fine della crescita staturale e il completamento dello sviluppo somatico**
 - **“Late teenage years”, “Post-adolescenza”, “Età giovane adulta”**
- **Durata ~3-10 anni**
- **Conclusione intorno ai 25 anni**

Problemi relativi al deficit di GH durante il periodo di transizione

- **Definizione del deficit di GH dopo il completamento della crescita staturale**
- **Fattori predittivi della persistenza del GHD: quali pazienti devono essere ritestati?**
- **Vantaggi e limiti del trattamento con GH durante il periodo di transizione**
- **Dosaggio di GH appropriato dopo il completamento della crescita**
- **Terapia continua vs. “vacanza” dal trattamento**

“Questi pazienti diventano adulti due volte: la prima quando l’endocrinologo pediatra completa il trattamento con GH e dichiara il termine della crescita staturale e una seconda volta quando diventano realmente adulti. In molti casi non sappiamo come e quando ciò avviene.”

Jan Lebl

"Hypopituitarism" [MeSH] AND "Adolescent" [MeSH] AND growth hormone deficiency

NCBI
PubMed
A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health
www.pubmed.gov
My NCBI
[Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for "Hypopituitarism"[MeSH]AND Adolescents [MeSH] Go Clear Save Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 422 Review: 42

Items 1 - 20 of 422 Page 1 of 22 Next

Adult GH Deficiency Milestones

- 1959** * **Administration of GH to humans** (purified from cadaveri pituitaries)
(Raben et al.)
- 1963** * **Significant amount of circulating GH in adults** (revealed by RIA)
(Glick et al.)
* **Changes in physiological variables after hypofisectomy in adults and hypothesis that some were the result of GH deficiency**
(Falkeden et al.)
- 1981** * **Introduction of recombinant human GH**
(Olson et al.)
- 1989** * **Beneficial effects of GH treatment on body composition and metabolism in GHD adults**
(Jorgensen et al ; Salomon et al.)
* **Impact of childhood- and adult-onset GHD on quality of life.**
(Bjork et al; McGauley et al)
- 1990** * **Increased incidence of deaths from vascular disorders in patients with hypopituitarism**
(Rosen and Bengtsson)
- 1997** * **Two separate clinical entity: childhood- and adult-onset GHD**
(Attanasio et al)

...I giovani adulti con GHD esordito in età infantile (CO) differiscono da quelli con GHD esordito in età adulta in termini di IGF-I, statura, massa corporea e ossea.

**Questa eterogeneità è l'espressione dell'immaturità somatica dei pazienti CO che soffrono per 2 aspetti:
ritardo di sviluppo presente fin dall'infanzia
e disturbi metabolici acquisiti nella fase di transizione
(Attanasio et al, JCEM 2002)**

E' molto probabile che la mancanza o l'inadeguata sostituzione della funzione somatotropa alla pubertà giochi un ruolo fondamentale nel causare un più grave difetto di IGF-1 che persiste in età adulta

**Deficit di GH
nella fase di transizione:**

**si deve continuare il trattamento
durante l'età adulta?**



GAZZETTA UFFICIALE n. 259 del 4-11-2004

Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)

Revisione delle note riportate nel Decreto del 22 dicembre 2000

Nota 39

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH...

GAZZETTA UFFICIALE n. 259 del 4-11-2004

Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)

Revisione delle note riportate nel Decreto del 22 dicembre 2000

Nota 39

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato riconfermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta.

**Età di transizione per i pazienti
con deficit di GH**

RETESTING

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam, Stephen M. Shalet, and Mary Lee Vance, for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee

I pazienti con GHD CO devono essere ritestati per il GHD durante la transizione a meno che non presentino mutazioni note, embriopatie, o lesioni o danni irreversibili di tipo strutturale del SNC (livello di evidenza, elevato).

- **Childhood-onset GH deficiency (CO-GHD) need retesting of the GH-IGF-I axis in the transition period to verify whether they have to continue rhGH treatment in adulthood.**
- **Retesting relies on GH stimulation tests though the assay of IGF-I is helpful.**
- **In previous studies the GHRH+ARG test has shown excellent sensitivity (Se) and specificity (Sp) both in childhood and in adulthood.**

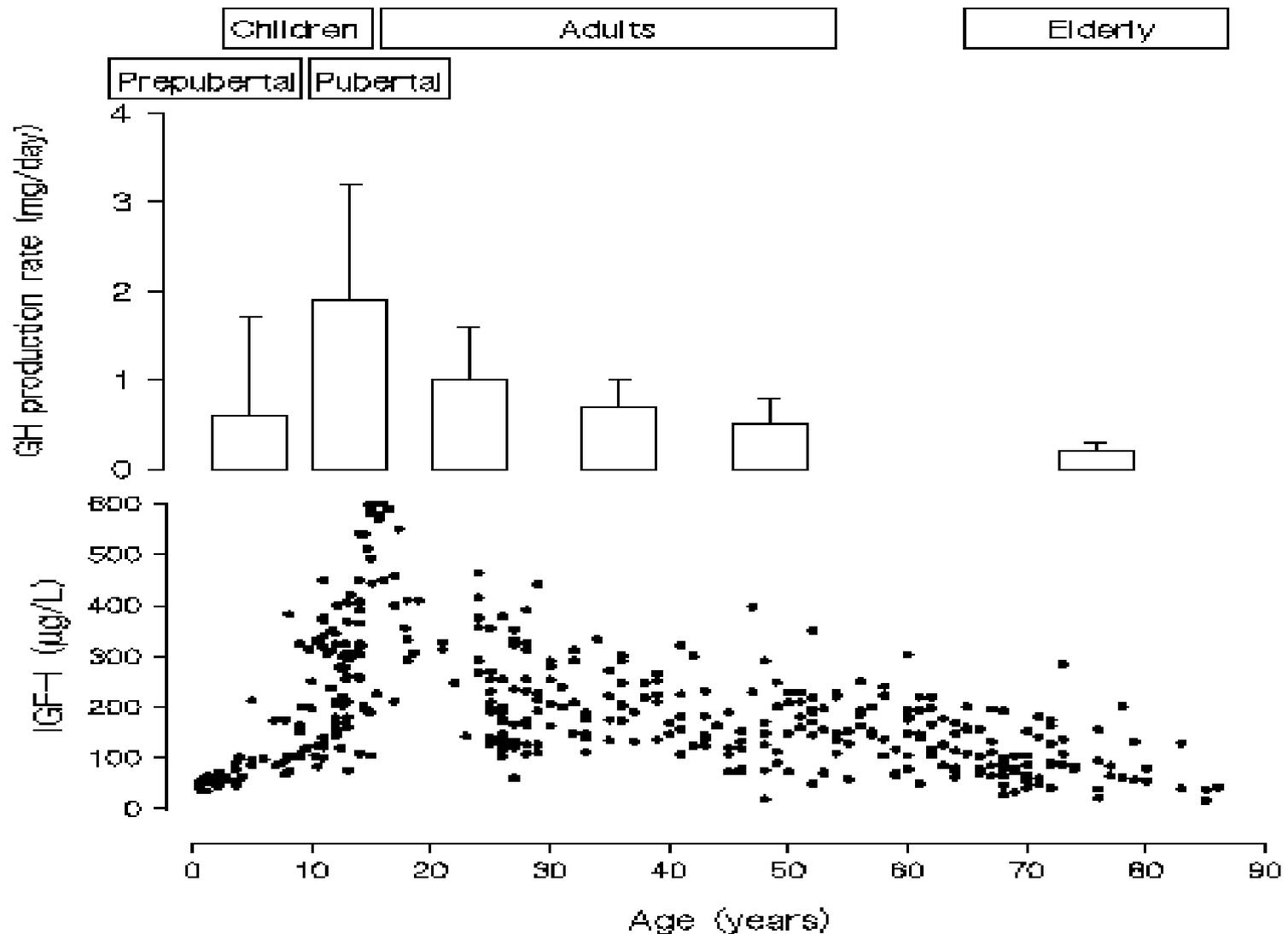
“Severe GHD in adults has been defined as a peak GH response $<3\mu\text{g/l}$ in response to an ITT and is an accepted criterion for GH replacement therapy in adults. However, **this definition is likely to be too conservative in the transition period.** In normal children, the most exuberant GH response to a stimulation test occurs in late puberty with GH levels inevitably exceeding $5\mu\text{g/l}$. Thus **we propose the criteria for severe GHD in the transition period to be, $5\mu\text{g/l}$ in response to a GH stimulation test.** Standardisation and quality control of GH assays are critical.”

Fattori predittivi della persistenza di GHD: quali pazienti non devono essere ritestati?

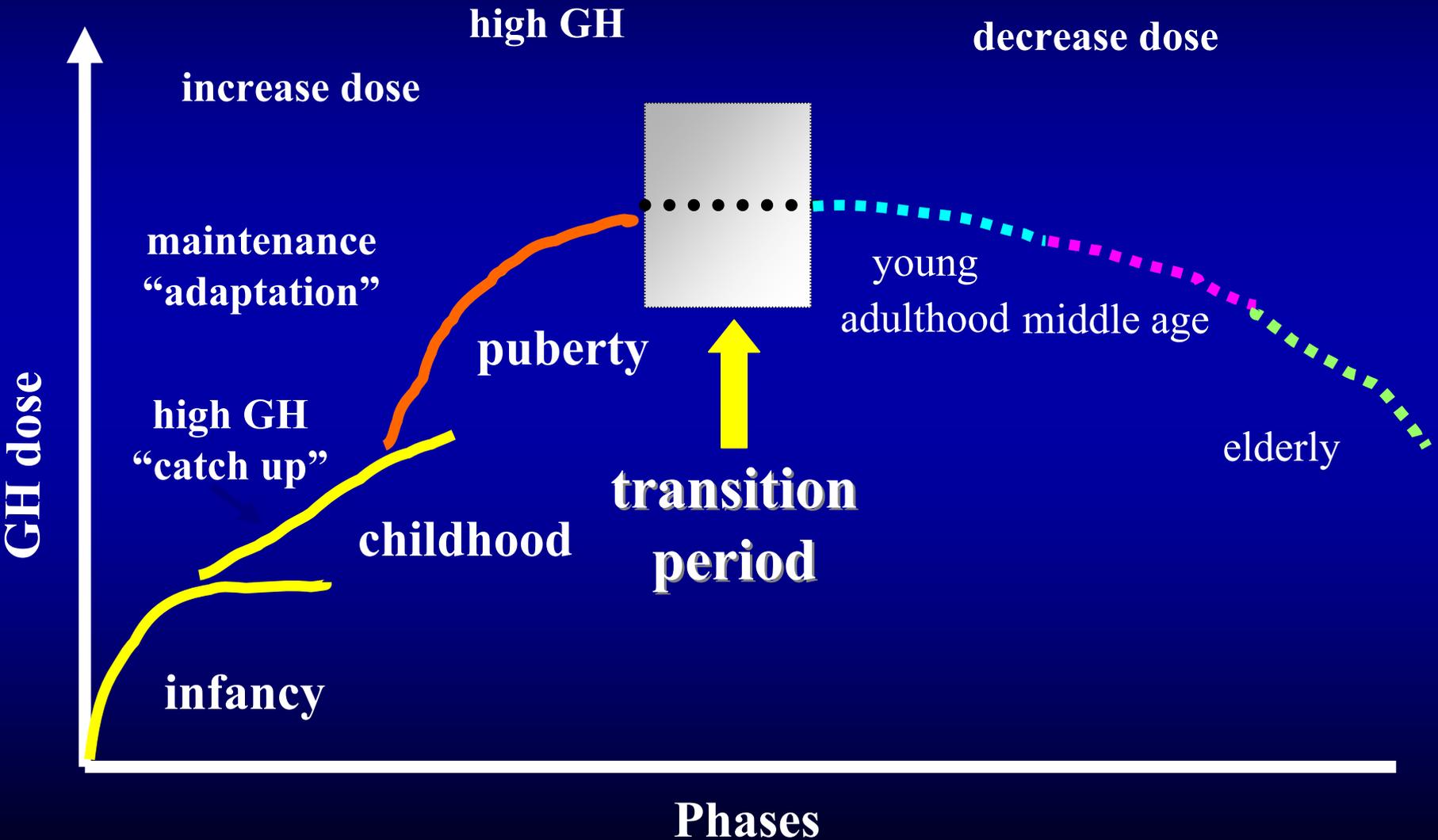
- **Cause organiche di GHD**
- **Gravità del GHD**
- **Presenza di difetti ipofisari combinati**
- **Livelli molto bassi di IGF-1**

**Quale deve essere il dosaggio di GH
negli adolescenti con un persistente
grave GHD ?**

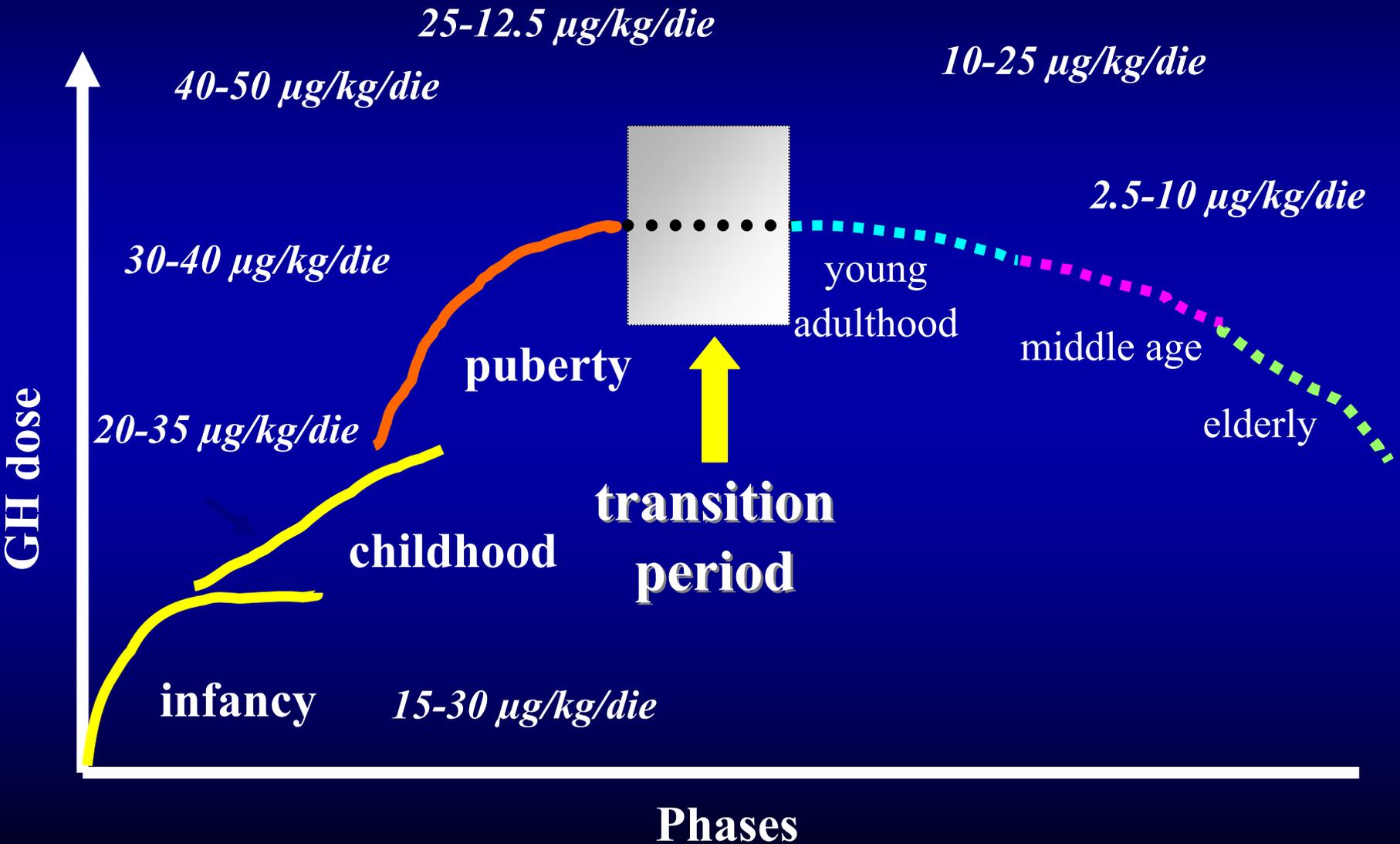
GH production rate and IGF-I levels across human lifespan (*Ghigo & Aimaretti 2004*)



Concept: GH Dose at Different Phases



Actual / Hypothesized GH Doses at Different Phases



**Il trasferimento di adolescenti con
diabete tipo 1 da servizi pediatrici a
centri di cura per adulti**

Il problema del trasferimento

Interviene in una fase della vita dove:

- frequentemente il compenso metabolico è scarso,**
- vi è instabilità emotiva,**
- l'adolescente spesso è in “opposizione” alla cura**
- ed è in cerca di autonomia dalla famiglia**

Il trasferimento stesso si propone come un ulteriore sfida all'adolescente diabetico

In letteratura

J Endocrinol Invest 2005 28 692-699

Diabetes Care 2001 24 1342-1347

Diabet Med 2002 19 S 14 61-65

- È documentato in molti studi il peggioramento del compenso metabolico con l'adolescenza e con la durata di malattia
- Il peggioramento adolescenziale innalza il rischio di complicanze a lungo termine ed è possibile, già in questa fase di vita, la comparsa di danni microangiopatici

Il vecchio ed il nuovo servizio diabetologico

Ital J Pediatr 2005 51 7-16

- **Il pediatra è visto come iperprotettivo, spesso alleato con i genitori, con un atteggiamento confidenziale**
- **Il medico dell'adulto è ritenuto più distaccato, meno propenso ad accettare le intemperanze del paziente, ma più adeguato per eventuali nuovi problemi di salute (gravidanza, malattie associate o complicanze dell'età adulta, ecc.)**

Abbiamo confrontato due diversi tipi di trasferimento

Un passaggio con lettera di dimissione riassuntiva del decorso clinico del pz., dal 1996 al 2000,

e, dal 2000 al 2004, un passaggio organizzato con il diabetologo dell'adulto, programmato almeno da un anno prima, in cui si dava lettera scritta sulla

- opportunità di questo trasferimento,**
- garantendo la possibilità di un ritorno al servizio pediatrico, se lo avesse voluto, e**
- continuità di assistenza nel passaggio**

Il passaggio organizzato

- **Il giorno definito per il passaggio venivano riuniti insieme il gruppo di pazienti (dai 6 ai 10 pz. di 18-20 anni),**
- **ognuno era visitato in presenza del collega della diabetologia**
- **Come gruppo venivano rivisti insieme nel nuovo servizio per adulti ed**
- **il giorno della prima visita era presente anche il pediatra diabetologo**
- **In entrambe le visite si eseguiva HbA1c**

Punti chiave del passaggio

- **Si presentava il nuovo diabetologo,**
- **si davano chiare indicazioni su dove fosse collocato il nuovo servizio,**
- **si definiva la data del successivo appuntamento, dopo 3 mesi in genere,**
- **si discuteva delle problematiche rilevate nel corso della malattia, e**
- **si dava assicurazione di continuità nell'assistenza e possibilità di ritorno**

Confronti tra il vecchio ed il nuovo passaggio

In 32 soggetti con passaggio con lettera e 30 con passaggio organizzato,

- sono stati confrontati HbA1c media dell'ultimo anno nel servizio pediatrico con il primo riscontro nel servizio per adulti**
- ed è stata confrontata la compliance alle varie indicazioni (frequenza corretta delle visite, accertamenti ed esami indicati) prima e dopo 1 anno dal "passaggio"**
- è stato rivolto un questionario sul periodo del passaggio ad entrambi i gruppi**

Risultati come HbA1c

- Nel gruppo trasferito con passaggio organizzato HbA1c%, prima di nuove indicazioni del centro per adulti, diminuiva da 9.0 (\pm 1.6) a 7.9 (\pm 1.3) ($p < 0.01$), peggiorava leggermente dopo trasferimento con lettera di dimissione da 8.3 (\pm 2.5) a 8.4 (\pm 1.3) (n.s.)
- Dopo 1 anno HbA1c% andava meglio (7.8) in chi era trasferito con passaggio organizzato, rispetto a (8.2) chi era passato con lettera di dimissione
- Dopo 3 anni i risultati erano simili nei due gruppi (7.8 passaggio organizzato vs 7.7, passaggio con lettera)

Aderenza ai controlli

- **In chi era passato con trasferimento organizzato rimaneva invariata nel servizio diabetologico dell'adulto rispetto a quella nella pediatria (80 %)**
- **Si riduceva da 88 a 56% in chi era passato con lettera di dimissione**

Durata del trasferimento

Il tempo intercorso dall'ultima visita in un servizio pediatrico, alla prima in un servizio per adulti erano significativamente diversi ($p < 0.05$):

- dopo trasferimento organizzato: 0.3 (0.1-0.6) anni,**
- dopo trasferimento con lettera: 1.5 (0.3-3.0) anni**

Assistenza durante il passaggio

- **Nel gruppo con trasferimento organizzato un solo episodio di ipoglicemia grave è stato riportato, ed è stato prontamente risolto**
- **Nel passaggio con lettera di dimissione invece vi è stato un buco di assistenza, con prescrizione di farmaci dal medico di fiducia, quasi mai è stato richiesto il libretto personale delle glicemie, od i dati del riflettometro**
- **Spesso sono state omesse la determinazione di HbA1c e non sono stati eseguiti fondo oculare, microalbuminuria, esame dei piedi**

Questionario sul periodo di transizione

passaggio	programmato n30	con lettera n27
Self care	0	19
Concorso del m.di f.	0	8
N visite/anno		
<i>mai/1-2/>2</i>	0/11/19	15/12/0
N di HbA1c/anno		
<i>mai/1-2/>2</i>	0/11/19	20/7/0
N visite occhi/anno		
<i>mai/1-2/>2</i>	2/27/1	10/17/0
N microalbumin/anno		
<i>mai/1-2/>2</i>	0/29/1	22/4/1
N visita piedi		
<i>mai/1-2/>2</i>	0/11/19	4/9/10

Conclusioni

- **il risultato più eclatante è la riduzione di HbA1c con il trasferimento organizzato di oltre 1%,**
- **questa riduzione si è avuta prima di aver modificato la terapia;**
- **nonostante un “buco” di assistenza di circa 1.5 anni, l’HbA1c peggiora solo “poco” dopo passaggio con lettera**
- **In ogni caso il gruppo con trasferimento organizzato manteneva una maggiore compliance alle prescrizioni in ambiente dell’adulto,**
- **Il compenso metabolico migliorava di più dopo un anno, anticipando il raggiungimento di una maggior stabilità metabolica dell’età adulta**

Come interpretare questi dati?

Vi è un apparente paradosso:

- **con passaggio organizzato scatta un fattore psicologico favorevole , che migliora il controllo metabolico, indipendente dalle prescrizioni terapeutiche in senso stretto**
- **Comunque anche dopo il passaggio con lettera una capacità di autogestione, forse incentivata dal desiderio di indipendenza, limita la carenza di assistenza durante la transizione, senza un peggioramento metabolico**

Una possibile risposta

E.A.M. Gale. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on.

Diabetologia 2005 48:1435-1438

- **Non sorprende che l'insieme delle cure sia più importante delle modifiche insuliniche e che i ragazzi con buon supporto vadano meglio.**
- **...la pubertà è tipicamente seguita da un chiaro aumento di HbA1c e il controllo inadeguato, una volta stabilito, tende a persistere anche nelle fasi successive di vita.**

P. Chiara

- **diabetica dal 4° anno di vita, frequenta la nostra Clinica fino al 10° anno, con ottimo controllo metabolico (HbA1c media di tre anni 7,5%) poi per grave lutto familiare (perde il padre in evento cruento) si trasferisce con mamma e sorella, vive un profondo disagio personale e familiare con inevitabile peggioramento dei valori glicemici (HbA1c: 13%).**

P. Chiara

- **diabetica dal 4° anno di vita, frequenta la nostra Clinica fino al 10° anno, con ottimo controllo metabolico (HbA1c media di tre anni 7,5%) poi per grave lutto familiare (perde il padre in evento cruento) si trasferisce con mamma e sorella, vive un profondo disagio personale e familiare con inevitabile peggioramento dei valori glicemici (HbA1c: 13%).**
- **Ritorna dopo il 18° anno a Novara ed entra in cura presso il Centro di riferimento per adulti, ma non recupera il buon controllo glicemico, e dopo 1 anno abbandona il servizio.**

P. Chiara

- **diabetica dal 4° anno di vita, frequenta la nostra Clinica fino al 10° anno, con ottimo controllo metabolico (HbA1c media di tre anni 7,5%) poi per grave lutto familiare (perde il padre in evento cruento) si trasferisce con mamma e sorella, vive un profondo disagio personale e familiare con inevitabile peggioramento dei valori glicemici (HbA1c: 13%).**
- **Ritorna dopo il 18° anno in Novara, ed entra in cura presso il Centro di riferimento per adulti, ma non recupera il buon controllo glicemico, e dopo 1 anno abbandona il servizio.**
- **Casualmente ritorna a noi, dove viene temporaneamente ripresa in carico, realizzando un notevole miglior controllo, anche grazie ai nuovi schemi terapeutici con insulina glargine e lys-pro**

P. Chiara

- **diabetica dal 4° anno di vita, frequenta la nostra Clinica fino al 10° anno, con ottimo controllo metabolico (HbA1c media di tre anni 7,5%) poi per grave lutto familiare (perde il padre in evento cruento) si trasferisce con mamma e sorella, vive un profondo disagio personale e familiare con inevitabile peggioramento dei valori glicemici (HbA1c: 13%).**
- **Ritorna dopo il 18° anno in Novara, ed entra in cura presso il Centro di riferimento per adulti, ma non recupera il buon controllo glicemico, e dopo 1 anno abbandona il servizio.**
- **Casualmente ritorna a noi, dove viene temporaneamente ripresa in carico, realizzando un notevole miglior controllo, anche grazie ai nuovi schemi terapeutici con insulina glargine e lys-pro**
- **Dopo il 20° anno di vita ritorna con un passaggio organizzato al Centro con ulteriore miglioramento (HbA1c 6,5%), consegue una laurea e si inserisce nel mondo lavorativo.**

C. Micaela

- **Esordio a 8 anni di diabete tipo 1, rimane in cura fino al 13° anno con compenso difficile e mediocre risultato (HbA1c 8,5%)**
- **Viene seguita incostantemente da un internista privatamente e successivamente presso due centri diabetologici per adulti**

C. Micaela

- **Esordio a 8 anni di diabete tipo 1, rimane in cura fino al 13° anno con compenso difficile e mediocre risultato (HbA1c 8,5%)**
- **Viene seguita incostantemente da un internista privatamente, e successivamente presso due centri diabetologici per adulti**
- **Al 20° anno di vita diviene madre ed a 22 anni entra nel mondo lavorativo, ma presenta numerose ipoglicemie, che limitano fortemente la qualità di vita**

C. Micaela

- **Esordio a 8 anni di diabete tipo 1, rimane in cura fino al 13° anno con compenso difficile e mediocre risultato (HbA1c 8,5%)**
- **Viene seguita incostantemente da un internista privatamente, e successivamente presso due centri diabetologici per adulti**
- **Al 20° anno di vita diviene madre ed a 22 anni entra nel mondo lavorativo, ma presenta numerose ipoglicemie, che limitano fortemente la qualità di vita**
- **Nel corso dell'indagine sul passaggio viene contattata da noi e richiede di essere assistita. Con assenso del diabetologo del nostro Ospedale, la riassumiamo temporaneamente in carico e precriviamo microinfusore: migliora il compenso metabolico e si riducono fortemente le ipoglicemie. Purtroppo è già presente retinopatia e nefropatia grave.**

C. Micaela

- **Esordio a 8 anni di diabete tipo 1, rimane in cura fino al 13° anno con compenso difficile e mediocre risultato (HbA1c 8,5%)**
- **Viene seguita incostantemente da un internista privatamente, e successivamente presso due centri diabetologici per adulti**
- **Al 20° anno di vita diviene madre ed a 22 anni entra nel mondo lavorativo, ma presenta numerose ipoglicemie, che limitano fortemente la qualità di vita**
- **Nel corso dell'indagine sul passaggio viene contattata da noi, e richiede di essere assistita. Con assenso del diabetologo del nostro Ospedale, la riassumiamo temporaneamente in carico e precriviamo microinfusore: migliora il compenso metabolico e si riducono fortemente le ipoglicemie. Purtroppo è già presente retinopatia e nefropatia grave.**
- **Dopo 1 anno di cura in Pediatria si propone il trasferimento al centro per adulti, ora ha 26 anni, ed è programmato un trapianto di rene e pancreas**

D.M. Piera

- **Da 2 mesi di vita riscontro di diabete neonatale permanente;
è in terapia insulinica fino al 19° anno**

D.M. Piera

- **Da 2 mesi di vita riscontro di diabete neonatale permanente; è in terapia insulinica fino al 19° anno**
- **Passaggio organizzato al 20° anno al Centro Diabetologico, dove resta in cura con buon compenso metabolico (HbA1c 7%) fino al 27° anno**

D.M. Piera

- **Da 2 mesi di vita riscontro di diabete neonatale permanente; è in terapia insulinica fino al 19° anno**
- **Passaggio organizzato al 20° anno al Centro Diabetologico, dove resta in cura con buon compenso metabolico (HbA1c 7%) fino al 27° anno**
- **Nel corso di uno studio multicentrico viene diagnosticata una nuova mutazione a livello del canale del potassio KCNJ11**

D.M. Piera

- **Da 2 mesi di vita riscontro di diabete neonatale permanente; è in terapia insulinica fino al 19° anno**
- **Passaggio organizzato al 20° anno al Centro Diabetologico, dove resta in cura con buon compenso metabolico (HbA1c 7%) fino al 27° anno**
- **Nel corso di uno studio multicentrico viene diagnosticata una nuova mutazione a livello del canale del potassio KCNJ11**
- **Consenziente il diabetologo del Centro, ritorna in carico da noi per tentativo di svezzamento da insulina e dopo tre mesi sospende definitivamente la terapia insulinica, assumendo glibenclamide. Da 1 anno è senza terapia insulinica e presenta HbA1c di 6.5%**