

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA



Tesi di Laurea

**OUTCOME STATURALE IN UN'AMPIA CORTE
MONOCENTRICA DI MEDULLOBLASTOMI:
IMPATTO DEL DIFETTO DI ORMONE DELLA
CRESCITA E DEL TIMING PUBERALE**

Relatrice: Chiar.^{ma} Prof.ssa Natascia Di Iorgi

Candidata: Paola Ferraro

Anno Accademico: 2020/2021

INDICE

1. TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI

- 1.1. Epidemiologia
- 1.2. Eziologia
- 1.3. Classificazione
- 1.4. Manifestazioni cliniche
- 1.5. Diagnosi
- 1.6. Trattamento

2. DEFICIT DI GH E PUBERTA' PRECOCE NEI PAZIENTI PEDIATRICI NEURONCOLOGICI

- 2.1. Fattori di rischio per deficit di GH e pubertà precoce
- 2.2. Deficit di GH e pubertà precoce nei medulloblastomi

3. DIAGNOSI DI DEFICIT DI GH E PUBERTA' PRECOCE

- 3.1. Definizione e diagnosi di deficit di GH
- 3.2. Definizione e diagnosi di pubertà precoce

4. STUDIO

- 4.1. Razionale
- 4.2. Obiettivi
- 4.3. Materiali e Metodi
 - 4.3.1. Disegno dello studio
 - 4.3.2. Popolazione

- 4.3.3. Metodi
- 4.3.4. Analisi statistiche

4.4 Risultati

- 4.4.1. Popolazione in studio
- 4.4.2. Parametri antropometrici alla prima visita
- 4.4.3. Parametri antropometrici e biochimici alla diagnosi di GHD
- 4.4.4. Parametri antropometrici e biochimici 6 mesi prima dell'avvio puberale clinico
- 4.4.5. Parametri antropometrici e biochimici all'avvio puberale clinico
- 4.4.6. Parametri antropometrici e biochimici 6 mesi dopo l'avvio puberale clinico
- 4.4.7. Parametri antropometrici e biochimici all'avvio puberale sospetto
- 4.4.8. Valutazione alla statura definitiva
- 4.4.9. Analisi comparative
- 4.4.10. Parametri antropometrici e biochimici all'ultima visita

- 4.5 Discussione
- 4.6 Conclusioni

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

1. TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI

1.1 Epidemiologia

I tumori primitivi del sistema nervoso centrale sono i tumori solidi più frequenti in età pediatrica (0-19 anni), costituendo circa il 20% di casi di neoplasie in tale fascia d'età(1). La loro incidenza in diversi paesi va da 1,12 a 5,14 casi per 100,000 persone, con la più alta incidenza negli Stati Uniti.(2) Nonostante i trattamenti avanzati di queste neoplasie riescano a far raggiungere una sopravvivenza a 5 anni di circa il 70%, i tumori cerebrali rappresentano una delle principali cause di morte in età pediatrica e la loro prognosi è influenzata dall'età alla diagnosi, dalla sede, dalla dimensione e dall'istologia del tumore(3-5).

Dal punto di vista istologico sono molto numerosi, ma nel complesso quelli diagnosticati più frequentemente sono gli astrocitomi e i tumori embrionali. Tra questi ultimi è compreso il medulloblastoma che risulta essere il tumore maligno più frequente; in particolare la sua incidenza sembra essere maggiore a 3-4 anni e 8-9 anni (6-8).

Per quanto riguarda il genere, secondo il SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) database, i soggetti maschili sembrano avere un'incidenza maggiore per queste neoplasie (circa il 42% più alta rispetto alle femmine), inoltre, negli Stati Uniti, nei maschi sembra esserci una predominanza per alcuni tipi di tumori rispetto ad altri, tra cui i medulloblastomi e gli ependimomi. Sempre secondo il SEER database anche la razza sembra influire sull'incidenza dei tumori cerebrali: nei caucasici è di circa 7.18 per 100,000 casi rispetto agli africani, nei quali l'incidenza è circa la metà.(3)

1.2 Eziologia

La maggior parte dei tumori cerebrali pediatrici ha origine sconosciuta, sebbene esistano alcuni fattori predisponenti alla loro insorgenza. (6,9)

Tra i fattori di rischio ambientali l'esposizione alla radioterapia è sicuramente il più importante, mentre, dal punto di vista genetico, esistono alcune sindromi che predispongono allo sviluppo di determinati tipi istologici di tumore, come la neurofibromatosi di tipo 1 (astrocitomi), la sclerosi

tuberosa (ependimomi e astrocitomi), la sindrome di Lynch (gliomi di alto grado), la sindrome di Turcot e la sindrome di Gorlin. Queste ultime due, insieme ad alcune forme familiari (mutazioni di SUFU), si associano spesso allo sviluppo di medulloblastomi (4,6,9).

Ulteriori fattori di rischio possibili, i cui studi sono scarsi o discordanti, sono la dieta in gravidanza e durante l'infanzia, l'esposizione a campi elettromagnetici, fattori occupazionali dei genitori e l'esposizione a farmaci e fumo in gravidanza(3,4).

1.3 Classificazione

I tumori cerebrali pediatrici possono essere classificati:

- secondo la ICC3-3 (International Classification of Childhood Cancer, terza edizione), basata sull'ICD-O-3 (International Classification of Diseases for Oncology)(10), che colloca i tumori cerebrali nel III gruppo;
- secondo la Classificazione dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale WHO (World Health Organization Classification) del 2016 (gradi da I a IV), ovvero un aggiornamento della classificazione del 2007, in cui per definire le diverse entità neoplastiche vengono utilizzati, non solo dati istologici, ma anche parametri molecolari, aggiungendo così un livello di obiettività al processo diagnostico. (11)

Dal punto di vista topografico, è possibile suddividerli principalmente in tumori infratentoriali (45-60%), supratentoriali (25-40%) e suprasellari/della regione pineale (15-20%). Tra gli infratentoriali quello più rappresentato è il medulloblastoma (20-25%), tra i supratentoriali l'astrocitoma di basso grado (8-20%) e tra i tumori suprasellari/della regione pineale il craniofaringioma e i gliomi di basso grado.(12) Durante l'infanzia quindi la localizzazione infratentoriale è la più comune e la percentuale di tumori crescenti nella fossa cranica posteriore desce con l'età.(13)

1.4 Manifestazioni cliniche

La presentazione clinica dei pazienti pediatrici con tumori cerebrali dipende principalmente dall'età del bambino e dalla sede della neoplasia.

Durante l'infanzia sono spesso presenti sintomi aspecifici come macrocefalia, irritabilità, ritardo nello sviluppo e nella crescita e vomito.

Nei bambini con età maggiore i sintomi sono rappresentati da deficit neurologici focali e sintomi correlati all'aumento della pressione intracranica secondaria all'ostruzione del normale flusso del liquido cefalo-rachidiano, quali cefalea, nausea e vomito (6).

I tumori supratentoriali si presentano con sintomi e segni che riflettono la loro posizione. I tumori prossimali al chiasma ottico o all'ipotalamo spesso si manifestano con una perdita della vista o deficit del campo visivo, alterazioni ormonali e variazioni del comportamento, i tumori della regione pineale si presentano con anomalie nel movimento degli occhi o con la sindrome di Parinaud e nistagmo convergente e le lesioni emisferiche si presentano con segni neurologici (motori, sensitivi) o convulsioni, se localizzate vicino all'ippocampo o alla corteccia.

I tumori infratentoriali (cerebellari, ependimomi, medulloblastomi, gliomi troncoencefalici) più frequentemente si manifestano con segni e sintomi dovuti a un aumento della pressione intracranica. In particolare i tumori cerebellari possono manifestarsi anche con anomalie del cammino e atassia, i gliomi troncoencefalici con anomalie dei nervi cranici o segni di motoneurone superiore, alterazioni del linguaggio e iperriflessia(14) e i medulloblastomi con segni di disfunzione cerebellare, papilledema, cefalea al risveglio, letargia e vomito(15).

1.5 Diagnosi

La diagnosi di neoplasia cerebrale si basa principalmente su dati clinici e radiologici. Tra gli esami strumentali, grazie alla rapidità di esecuzione e alla sua disponibilità, spesso la TC è il primo esame imaging utilizzato che, se correttamente eseguito, consente di diagnosticare più del 95% delle lesioni. Tuttavia, grazie al contrasto di immagine superiore della RM, quest'ultima, utilizzata con o senza mezzo di contrasto, è la migliore per fare diagnosi(9).

Nei tumori con elevato rischio di disseminazione (medulloblastomi, ependimomi, tumori delle cellule germinali), gli esami imaging, come una RM spinale, associati a un'analisi citologica del liquido cefalorachidiano, sono utili anche per la stadiazione della neoplasia e per classificare i pazienti in categorie di trattamento a rischio alto o standard (12,14).

Recentemente sono emersi nuovi metodi di valutazione delle neoplasie, tra cui la risonanza magnetica spettroscopica (MRS): questa consente di misurare i diversi metaboliti delle cellule nel cervello, i quali sono alterati nei tumori cerebrali e in altri processi patologici; ad esempio il livello di colina o il rapporto colina-creatinina può darci indicazioni riguardo al grado di proliferazione cellulare nei gliomi. Inoltre, l'uso della MRS può essere utile per valutare le risposte alla radioterapia e alla

chemioterapia e per comprendere se, i cambiamenti osservati alla RM, sono dovuti alla necrosi causata dal trattamento o a una possibile recidiva(14,16)

Il neuroimaging è utile anche in fase postoperatoria, per una valutazione del volume residuo del tumore, correlato con il rischio di recidiva e la prognosi, e in fase di follow-up. A questo proposito la PET, valutando l'attività metabolica della lesione, è utile per valutare il tumore nel tempo, soprattutto in fase post-radioterapia, e per determinare una possibile trasformazione da neoplasia a basso grado a neoplasia ad alto grado(9,14).

1.6 Trattamento

In genere la resezione chirurgica rappresenta la fase iniziale per il trattamento di questi tumori, sia per ridurre la massa sia per stabilirne la diagnosi istologica(12). Il suo successo è dato dall'equilibrio tra la massima exeresi possibile del tumore e la preservazione delle strutture vitali e del linguaggio adiacenti alla lesione(14).

Nella maggior parte dei tumori si interviene eseguendo una biopsia della lesione, successivamente completata da una resezione chirurgica estesa. In alcuni casi, come tumori localizzati in profondità, per i quali è rischiosa una resezione a cielo aperto, può essere utile una diagnosi istologica e una miglior localizzazione della lesione rispetto a strutture critiche, con la biopsia stereotassica TC o RM-guidata, mentre un monitoraggio intraoperatorio con la misurazione di potenziali evocati somatosensitivi e la stimolazione corticale con elettrodi, posizionati sulla superficie del cervello, può ottimizzare la rimozione della lesione e diminuire la morbilità del trattamento.

La chirurgia è necessaria anche in alcuni tumori, come il medulloblastoma, per la risoluzione dell'idrocefalo prima della resezione chirurgica definitiva(17).

Il mancato ottenimento di una completa resezione in tumori di alto grado si associa a una peggiore prognosi.(12,14). Nel caso di resezione incomplete può essere eseguita una rivalutazione dei dati imaging post-operatori per capire se è possibile ottenere la resezione totale con un'ulteriore procedura ("second look") (8).

Negli ultimi 25 anni c'è stato un incremento del riconoscimento dell'utilità della chemioterapia nel trattamento dei tumori cerebrali pediatrici in determinati contesti.

Ad esempio la chemioterapia è usata come trattamento adiuvante per ritardare il più possibile la radioterapia, e i danni che comporta, nei soggetti con meno di 3 anni in cui siano diagnosticati tumori come ependimomi e medulloblastomi. Infatti, sebbene la maggior parte dei processi di mielinizzazione siano completi all'età di 3-4 anni, Yakovlev et al. hanno dimostrato che la

mielogenesi continua approssimativamente fino a 10 anni per la sostanza reticolare e fino alla seconda decade per la corteccia cerebrale, pertanto la vulnerabilità del sistema nervoso ai danni della radioterapia si estende oltre i primi anni di vita postnatale(8,18).

Un ulteriore utilizzo della chemioterapia è in associazione alla radioterapia per ridurre la dose di radiazioni all'asse craniospinale e per il trattamento di tumori che tendono a metastatizzare (medulloblastomi, PNET).

Infine la chemioterapia può essere usata anche negli ependimomi per migliorare l'operabilità del residuo della lesione primaria alla seconda chirurgia ("second look")(8,14).

Un importante ruolo è svolto anche dalla radioterapia, sebbene abbia molti effetti collaterali nella popolazione pediatrica, quali un'alterazione della crescita, dello sviluppo, effetti neurocognitivi e il rischio di sviluppare neoplasie secondarie.

Tradizionalmente la radioterapia craniospinale è usata per quei tumori che tendono a diffondere attraverso il nevrasse (come i medulloblastomi) e per i tumori localmente invasivi (come i gliomi ad alto grado)(12,14).

La radioterapia craniospinale, seguita da una dose "boost" localizzata nel letto del tumore, è importante per il trattamento dei medulloblastomi metastatici e non metastatici e per altri tumori embrionali del sistema nervoso, così come la radioterapia sul letto della neoplasia è indicata per gli ependimomi non metastatici, i craniofaringiomi e i gliomi ad alto grado(8).

Ad esempio per i medulloblastomi la dose standard per l'irradiazione craniospinale è di circa 36 Gy, alla quale si aggiunge una dose boost in fossa cranica posteriore, arrivando a una dose di irradiazione totale del letto tumorale di circa 54-55,8 Gy. Per ridurre gli effetti collaterali delle radiazioni, pur mantenendo la stessa efficacia terapeutica, è possibile usare, sempre mantenendo una dose totale sul letto del tumore di circa 55,8 Gy, una dose craniospinale di 23,4 Gy affiancata da una chemioterapia adiuvante (vincristina, CCNU, cisplatino, ciclofosfamide); quest'ultimo approccio è attualmente accettato come nuova terapia standard nei bambini con età maggiore di 3 anni con medulloblastomi a rischio moderato(9,17,19,20).

Convenzionalmente i tumori sono trattati con un la radioterapia iperfrazionata (due dosi giornaliere) che permette di somministrare basse dosi giornaliere di radiazione (da 180 cGy a 200 cGy). Sebbene questo modello terapeutico sia ben tollerato, in alcuni tumori vengono utilizzati anche nuovi approcci terapeutici (3D conformal therapy, radiochirurgia stereotassica, IMRT - intensity-modulated radiotherapy) per ridurre al minimo la dose radioattiva sul tessuto sano e avere una massima dose sulla lesione, in modo da diminuire gli effetti radio-indotti sul tessuto sano(12,14).

2. DEFICIT DI GH E PUBERTA' PRECOCE NEI PAZIENTI PEDIATRICI NEURONCOLOGICI

Nelle ultime decadi lo sviluppo di nuove tecniche di trattamento per i tumori cerebrali pediatrici ha portato a un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni, arrivando a circa il 70-80% (5). Di conseguenza si è assistito a un incremento del numero dei bambini sopravvissuti ai tumori del sistema nervoso centrale (CCS) che ha suscitato una maggiore attenzione per gli effetti collaterali e le complicanze indotte dai nuovi trattamenti in questi pazienti. In particolare, si è visto che la maggior parte dei sopravvissuti presenta disordini endocrino-metabolici diagnosticati anche a distanza di molti anni dalla fine della terapia; circa il 40-50% dei sopravvissuti presenta almeno un'endocrinopatia nel corso della loro vita. Il riscontro di questa alta percentuale non dovrebbe stupire, in quanto le neoplasie cerebrali, a causa della loro posizione o trattamento, spesso generano un danno all'asse ipotalamo-ipofisario (HPA), centro fondamentale per la regolazione del sistema endocrino (21).

In particolare per la sua alta incidenza e per la sua posizione il medulloblastoma è il tumore che più frequentemente si associa a disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisario e più generalmente a endocrinopatie (5).

Tra i disordini diagnosticati più frequentemente, secondo Clement et al., sono presenti: le disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, il deficit dell'ormone della crescita (GHD), la pubertà precoce (PP), l'ipotiroidismo primario (TSHD) o secondario, l'iposurrenalismo, alterazioni delle gonadotropine (LHD/FSHD) e l'ipogonadismo ipergonadotropo (5).

Table 3. Endocrine Disorders in All Patients (N = 718)

| Endocrine Disorder | Prevalence, No. (%) | Present at Tumor Diagnosis, No. (%)* | Onset Year, Median (range)† | 5-Year Cumulative Incidence, % (95% CI) |
|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|
| Any endocrine disorder | 178 (24.8) | 22 (3.1) | 2.2 (0.01-10.2) | 20.9 (15.6 to 26.7) |
| Hypothalamic-pituitary dysfunction | 138 (19.2) | 22 (3.1) | 2.5 (0.01-10.2) | 15.0 (9.8 to 21.2) |
| GH deficiency | 90 (12.5) | 2 (0.3) | 2.5 (0.05-8.4) | 11.1 (6.2 to 17.4) |
| TSH deficiency | 66 (9.1) | 7 (1.0) | 2.8 (0.02-10.3) | 7.2 (3.0 to 13.9) |
| ACTH deficiency | 31 (4.3) | 7 (1.0) | 2.5 (0.01-7.0) | 2.9 (0.4 to 10.6) |
| Precocious puberty‡ | 48 (12.2) | 10 (1.4) | 3.1 (0.1-8.8) | 4.0 (0.9 to 11.1) |
| LH/FSH deficiency§ | 20 (4.2) | 1 (0.1) | 4.5 (0.2-9.5) | 1.7 (0.0 to 11.1) |
| ADH deficiency | 19 (2.6) | 12 (1.7) | 0.6 (0.01-10.2) | 1.0 (0.0 to 11.2) |
| Thyroidal hypothyroidism | 42 (5.8) | — (—) | 1.9 (0.8-9.4) | 5.4 (1.8 to 12.5) |
| Hypergonadotropic hypogonadism | 29 (4.0) | — (—) | 2.5 (0.6-9.2) | 3.5 (0.6 to 10.8) |

Abbreviations: ADH, antidiuretic hormone; ACTH, adrenocorticotropic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

*Endocrine disorder already diagnosed at primary brain tumor diagnosis.

†Onset of endocrine disorder after primary brain tumor diagnosis.

‡For this outcome, only CBTS who were age < 8 years (girls) and < 9 years (boys) at brain tumor diagnosis were included (n = 394).

§For this outcome, only CBTS who were age > 12 years (girls) and > 13 years (boys) at the last follow-up time point were included (n = 481).

1. Disordini endocrini in pazienti con tumori cerebrali (5)

2.1 Fattori di rischio per deficit di GH e pubertà precoce centrale

Secondo lo studio Clement et al(5), tra le alterazioni endocrine più frequentemente riscontrate nei pazienti pediatrici neuroncologici vi sono il deficit dell'ormone della crescita e la pubertà precoce. La probabilità che questi disordini si presentino nei pazienti sopravvissuti è associata ad alcuni fattori di rischio.

In particolare la probabilità che una crescita alterata per deficit di GH possa essere riscontrata è tanto più alta quanto più l'età alla diagnosi e al trattamento della neoplasia è minore. Quindi bambini trattati ad un'età precoce hanno un rischio più alto di insorgenza del deficit dell'ormone rispetto a bambini trattati ad un'età maggiore (22–24).

La sede del tumore più spesso associata al deficit di GH è soprasellare e infratentoriale(5). Secondo H K Gleeson e al.(23) la presenza di una massa in questa zona porta a una compressione dell'asse ipotalamo-ipofisario tale per cui si generano un danno ipofisario indiretto (atrofia ipofisaria secondaria), causato da un'alterazione della secrezione neuroendocrina ipotalamica, e diretto, che comportano un deficit dell'ormone della crescita, ormone più sensibile al danno e precocemente alterato dalla compressione generata. Inoltre l'alterazione della funzione dell'asse può essere causata anche dalla radioterapia craniale per trattamento di tumori: parte della dose di radiazione, a seconda della sede della lesione da raggiungere, può danneggiare tessuti sani, quali l'ipotalamo e l'ipofisi (es. la radioterapia craniale per un medulloblastoma infratentoriale comporta che la zona ipotalamica-ipofisaria sia attraversata da una dose di radiazione) (21–23).

La presenza di idrocefalo alla diagnosi è frequentemente associata a una decelerazione della crescita, sia per un deficit di GH, ma anche per l'insorgenza di pubertà precoce centrale (CPP), dovuti a un danno dell'asse ipotalamo-ipofisario generato dall'aumento della pressione intracranica. A dimostrazione che la precoce maturazione ossea indotta dalla CPP, in concomitanza di un GHD, sia causa di una bassa statura finale, soggetti trattati con analoghi del GnRH per bloccare la CPP, in aggiunta alla terapia con GH, hanno raggiunto un'altezza finale maggiore dei soggetti trattati con GH e in cui la CPP non è stata bloccata.(5,22,25);

Table 4. Risk Factors Associated With Hypothalamic-Pituitary Dysfunction in Multivariable Analyses (N = 718)

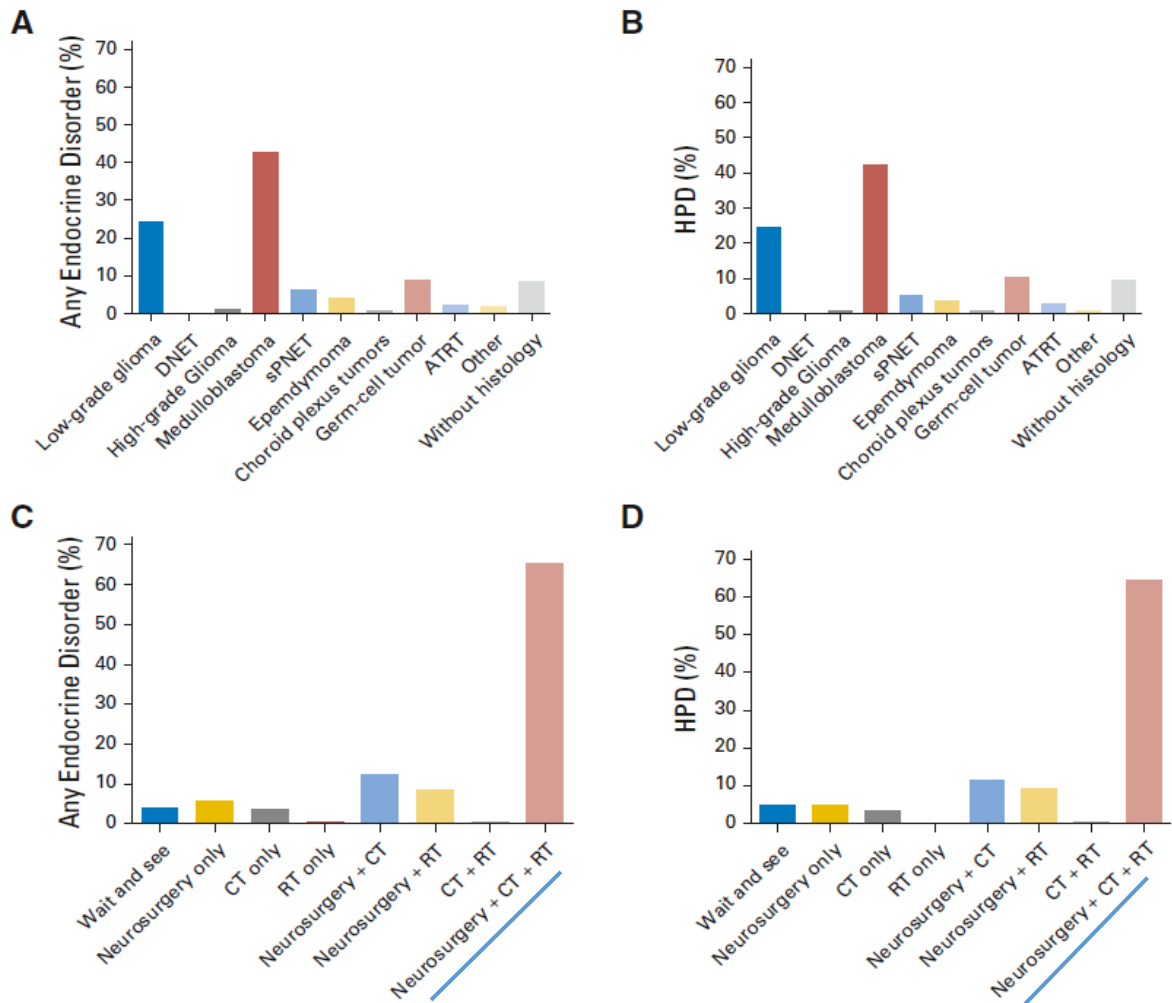
| Covariate | HPD (n = 138) | HPD Onset < 5 Years (n = 120) | GH Deficiency (n = 90) | TSH Deficiency (n = 66) | Precocious Puberty* (n = 48) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Sex | | | | | |
| Female | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Male | 1.54 (0.97 to 2.46) | 1.47 (0.92 to 2.36) | 1.66 (0.93 to 2.98) | 2.02 (1.10 to 3.70)† | 0.88 (0.41 to 1.87) |
| Younger age at diagnosis, years | 1.09 (1.04 to 1.14)† | 1.05 (1.00 to 1.10) | 1.06 (1.00 to 1.13) | 1.00 (0.93 to 1.06) | 0.86 (0.77 to 1.03) |
| Follow-up time, years | 1.10 (1.02 to 1.18)† | 1.04 (0.97 to 1.12) | 1.17 (1.07 to 1.28)† | 1.08 (0.99 to 1.18) | 1.03 (0.92 to 1.17) |
| Hydrocephalus at diagnosis | | | | | |
| No | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Yes | 1.77 (1.09 to 2.88)† | 1.86 (1.13 to 3.06)† | 1.33 (0.71 to 2.49) | 1.59 (0.86 to 2.92) | 3.73 (1.56 to 8.89)† |
| Tumor location | | | | | |
| Supratentorial | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Suprasellar | 34.18 (14.74 to 79.29)† | 26.04 (11.44 to 59.27)† | 10.15 (3.48 to 29.56)† | 13.04 (5.04 to 33.76)† | 110.45 (23.90 to 510.35)† |
| Infratentorial | 2.64 (1.48 to 4.74)† | 2.57 (1.41 to 4.70)† | 5.64 (2.66 to 11.94)† | 2.46 (1.17 to 5.19)† | 1.96 (0.52 to 7.46) |
| Neurosurgery | | | | | |
| No | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Yes | 1.96 (0.80 to 4.80) | 1.65 (0.68 to 4.02) | 8.52 (0.84 to 86.35) | 2.39 (0.59 to 9.75) | 1.68 (0.61 to 4.63) |
| RT | | | | | |
| No | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Yes | 15.74 (8.72 to 28.42)† | 11.11 (6.28 to 19.66)† | 79.39 (24.21 to 260.37)† | 11.48 (5.51 to 23.92)† | 2.97(1.20 to 7.32)† |

NOTE. Data are given as OR (95% CI).
Abbreviations: GH, growth hormone; HPD, hypothalamic-pituitary dysfunction; OR, odds ratio; RT, radiotherapy; TSH, thyroid-stimulating hormone.
*For this analysis, only CBTS who were age < 8 years (girls) and < 9 years (boys) at brain tumor diagnosis were included (n = 394).
†Significant OR.

2.Fattori di rischio associati a disordini endocrini: idrocefalo e localizzazione lesione (5)

Per quanto riguarda l'istologia della neoplasia, questa influenza indirettamente la statura, in quanto a seconda del tipo istologico cambia il rischio e di conseguenza il tipo di trattamento e le conseguenze endocrinologiche che questo comporta (13). Dallo studio Clement et al, sembrerebbe che i tumori più probabilmente associati a endocrinopatie siano i medulloblastomi e i gliomi a basso grado.

Esistono varie combinazioni tra le diverse tipologie di trattamento dei tumori cerebrali (chirurgia, radioterapia e chemioterapia) e ognuno tra questi può avere un peso diverso sulle conseguenze endocrinologiche: secondo gli studi Hidalgo MG et al(26). e Clement et al. la più frequente è la chirurgia associata a radioterapia e/o chemioterapia. A dimostrazione che i trattamenti combinati siano più dannosi, anche Ogilvy-Stuart et al(27). hanno osservato che l'effetto tossico della radioterapia è maggiore quando questa è associata alla chemioterapia. Al contrario, come mostrato nello studio Clement et al, i trattamenti eseguiti singolarmente, in alcuni casi possono comportare problemi solo in piccola percentuale di pazienti, in altri possono causare una quota rilevante di sequele, ma comunque in misura minore rispetto al trattamento combinato.



3. Istologia dei tumori e modalità di trattamento correlate ad endocrinopatie.(5)

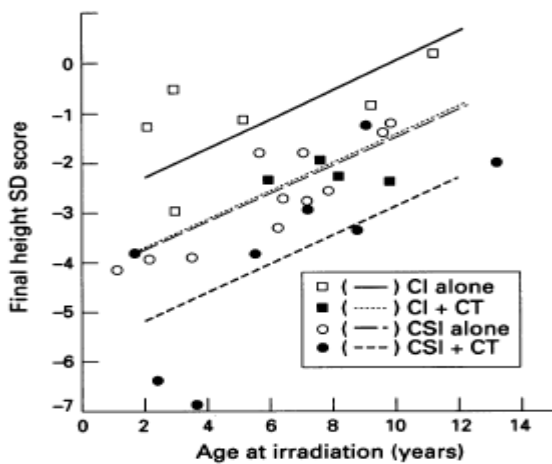
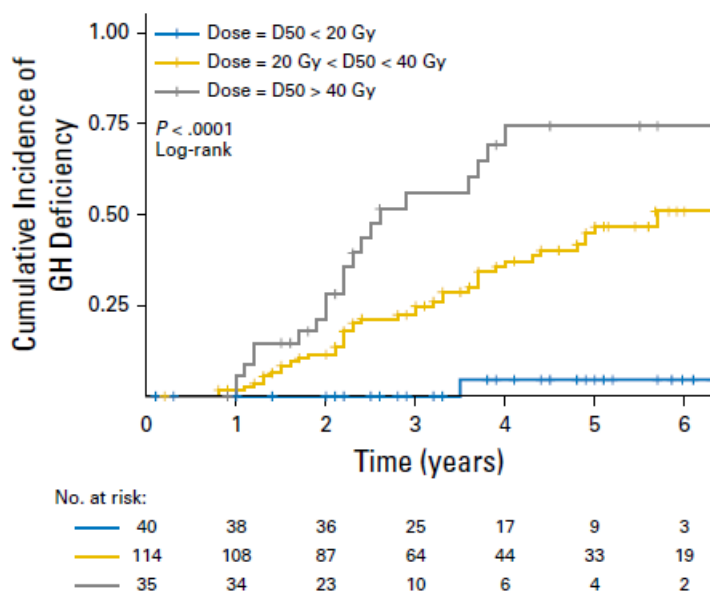


Figure 2 Parallel linear regressions of final height SD score on age at irradiation according to the four treatment groups: cranial irradiation (CI) alone, CI plus chemotherapy (CT), cranial irradiation alone (CSI), and CSI plus CT.

4. tipologia di trattamento e altezza finale(27)

La radioterapia influisce in modo rilevante sulla crescita e in generale sul sistema endocrino. Secondo lo studio Sklar et al(22). quelle che generano più frequentemente deficit di GH sono la radioterapia craniale e la radioterapia total body (TBI), in quanto comportano un maggior danno all'asse ipotalamo-ipofisario.

Per quanto riguarda le dosi, come dimostrano nel loro studio Vatner et al(28). già a basse dosi (< 20 Gy) è possibile riscontrare effetti a lungo termine radio-indotti: in genere il deficit di GH è il primo disordine che può presentarsi più frequentemente a causa del danno che subiscono i neuroni ipotalamici GHRH secernenti per la loro maggiore radiosensibilità rispetto ai neuroni circostanti. All'aumentare della dose di radiazione anche l'ipofisi anteriore secernente il GH è direttamente danneggiata, di conseguenza si instaura una carenza di GH secondaria al danno ipotalamico e primaria per danno diretto dell'ipofisi (23,28,29). In correlazione alla dose, sempre secondo Vatner et al, vi è anche il tempo che impiega la deficienza ormonale a instaurarsi: esaminando l'incidenza cumulativa del GHD si può notare che più la dose è elevata maggiore è il numero di pazienti che svilupperà il deficit nei primi anni dopo il trattamento.

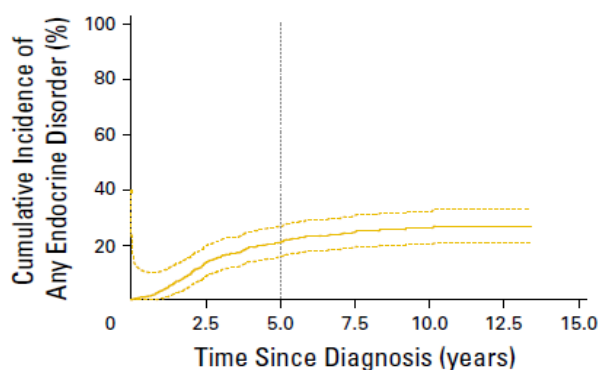


5. incidenza cumulativa dose dipendente di deficit di GH (28)

Secondo lo studio Chemaitilly et al(30), gli agenti chemioterapici generano principalmente alterazioni endocrine non strettamente correlate ad alterazioni del GH. Tra i farmaci usati nel trattamento dei tumori cerebrali vi sono gli agenti alchilanti (come ciclofosfamide, thiotepa), che causano tossicità gonadica, insufficienza ovarica precoce e disfunzione delle cellule germinali nei maschi, il cisplatino e il carboplatino, il cui uso è associato a un alto rischio di danno gonadico primario, e i glucorticoidi,

che possono influire sul metabolismo e la salute delle ossa. Tra le nuove target-therapy/immunoterapie l'Imatinib (inibitore delle tirosin-chinasi), utilizzato per le recidive dei tumori solidi, sembra causare una decelerazione della crescita, probabilmente per le perturbazioni che causa a livello dell'asse GH-IGF-1 e per gli effetti diretti sullo scheletro. Altre molecole utilizzate sono l'anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, soprattutto per le recidive di tumori solidi, il cui uso sembra generare un'ipofisite e vari deficit dell'asse ipotalamo-ipofisario.

Molto importante è anche il follow up: come si è visto dagli studi Vatner et al., Clement et al., la probabilità di fare nuova diagnosi di un deficit endocrinologico si è dimostrata essere più elevata in follow-up più lunghi(31); quindi anche una lunga durata del follow-up risulta essere un fattore di rischio.



6.Incidenza cumulativa di disordini endocrini nei soggetti trattati per tumore cerebrale(5)

Riguardo la presenza di una pubertà precoce centrale, come dimostra lo studio di Chemaitilly et al.(32), la sua prevalenza sembra variare in base al tipo e alla sede del tumore. In particolare in base al tipo si ha una prevalenza del 30,6 % per i gliomi a basso grado, del 9,9 % per i craniofaringiomi, del 5,1 % per gli ependimomi e del 4,5 % per i medulloblastomi. In base alla sede si ha una prevalenza del 45.1% se il tumore è presente lungo le vie ottiche, del 36.4% se a livello del talamo, del 21.3% se sellare/soprasellare e del 3,2% se in fossa posteriore. Inoltre la sede sembra influire sulla presenza o meno di idrocefalo, il quale, come dimostrato nello studio di Clement et al., rappresenta un ulteriore fattore di rischio di pubertà precoce a causa dell'aumento della pressione intracranica che interferisce sulla regione ipotalamica(33).

Come dimostrato da Ogilvy-Stuart et al. (34) è molto importante l'età all'irradiazione. Secondo questo studio l'età all'esecuzione della radioterapia sembrerebbe l'unico fattore con una significativa associazione con l'età di avvio della pubertà, mentre l'età alla diagnosi della neoplasia, la chemioterapia e l'uso della radioterapia craniale associata o meno a quella spinale non sembrano avere una significativa associazione.

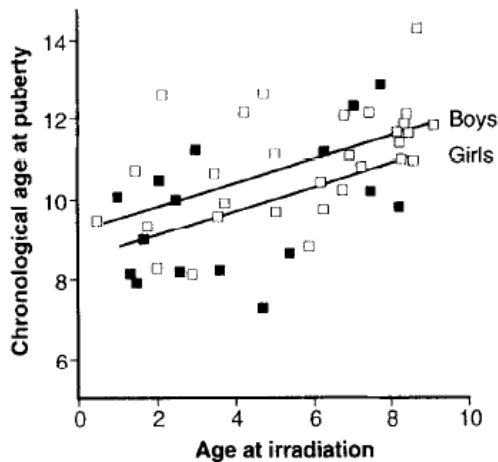


FIG. 1. Estimated and fitted chronological ages (years) at the onset of puberty for age at irradiation (years). ■, Girls; □, boys.

7. Età alla pubertà in relazione all'età all'irradiazione

Oltre all'età anche la dose della radioterapia può influire sulla pubertà in modo differente. L'utilizzo di basse dosi (18-24 Gy) si è dimostrato associato a un rischio di pubertà precoce solo nelle femmine, mentre l'uso di dosi maggiori di 25 Gy rappresenta un rischio per entrambi i sessi(23,33–35). Inoltre i soggetti che sviluppano pubertà precoce a seguito di trattamenti a dosi ≥ 30 Gy hanno un rischio significativo di sviluppare un deficit di gonadotropine, mentre chi riceve dosi maggiori di 50 Gy ha un rischio aumentato di pubertà ritardata (secondario al deficit di gonadotropine)(33,36).

2.2 Deficit di GH e pubertà precoce nei medulloblastomi

Il medulloblastoma rappresenta la neoplasia cerebrale più frequente nei bambini; da solo costituisce circa il 20-30 % dei tumori cerebrali pediatrici(15).

Negli ultimi anni, i progressi nelle terapie oncologiche hanno notevolmente aumentato la percentuale di sopravvivenza di questi bambini, portandola a circa il 70% nei 5 anni(37). Questo ha comportato una maggiore possibilità di osservare complicanze della terapia nel corso del follow-up a lungo termine dei pazienti con storia di medulloblastoma.

Classicamente il trattamento del medulloblastoma prevede prima l'escissione chirurgica e successivamente la radioterapia craniospinale (CSRT), spesso accompagnati da chemioterapia adiuvante(38).

Numerose sono le complicanze in ambito endocrinologico che derivano dall'esposizione alle radiazioni.

Tra le varie endocrinopatie il deficit di ormone della crescita (GH) è sicuramente il più comune, raggiungendo un'incidenza di oltre il 90%(39).

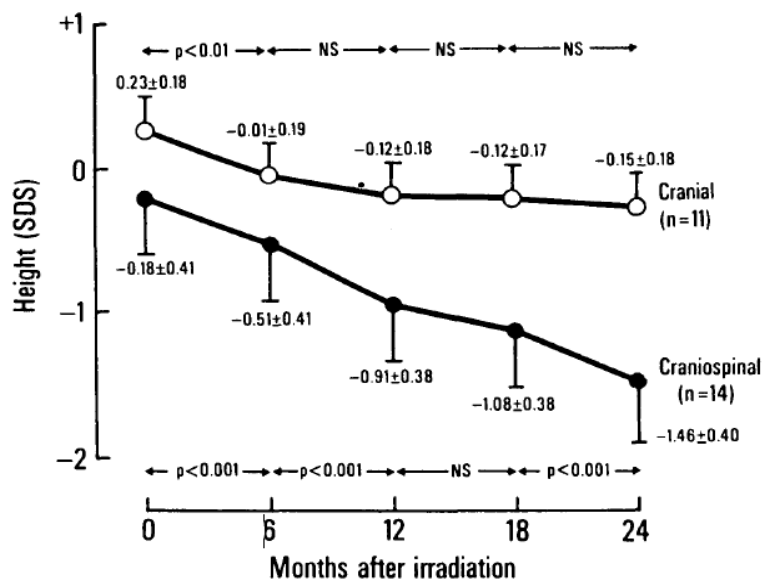
Il principale fattore di rischio è appunto rappresentato dall'esposizione a dosi di radiazioni > 18 Gy in corrispondenza della regione ipotalamo-ipofisaria.

Inoltre l'irradiazione del tratto spinale compromette ulteriormente il normale accrescimento poiché danneggia la matrice ossea a livello della colonna vertebrale, contribuendo così alla bassa statura finale frequente in questi pazienti.

Quindi i bambini radiotrattati per medulloblastoma presentano spesso uno scarso accrescimento, bassa statura, ma anche una scarsa altezza seduta (SH, Sitting Height) ed un basso rapporto SH/H, dovuto al danno prodotto dall'irradiazione alla colonna vertebrale(40).

Queste complicanze sono correlate non solo all'alta dose di radiazioni, ma anche e soprattutto alla giovane età al momento della diagnosi e trattamento della neoplasia(29).

Lo studio di Brauner et al.(41) ha messo a confronto l'accrescimento di un gruppo di bambini con medulloblastoma trattati con CSRT con quello di altri soggetti trattati con sola radioterapia craniale (CRT).



8. altezza in SDS in soggetti radiotrattati con CRT o CSRT.

| | Altezza media |
|------|-------------------|
| CSRT | -1,46 ± -0,4 sds |
| CRT | -0,15 ± -0,18 sds |

Tabella 1. Risultati studio di Brauner et al.

Come mostra il grafico, dopo due anni di follow-up i pazienti sottoposti a CSRT presentavano un'altezza che si discostava di -1,31 Deviazioni Standard dai bambini irradiati solamente a livello craniale. Questo studio testimonia l'importanza del danno indotto alla colonna dalle radiazioni sull'accrescimento di questi pazienti.

Chiaramente ruolo fondamentale nello sviluppo di bassa statura lo ha il deficit di GH, la cui gravità e rischio di svilupparsi è correlato alla dose di radioterapia.

Questo è stato dimostrato nel 2004 da Xu et al(42): lo studio pone a confronto un gruppo radiotrattato con CSRT con dosi convenzionali (CD) tra 23 e 39 Gy e un gruppo radiotrattato con una dose ridotta a 18 Gy, entrambi con diagnosi di deficit di GH. Entrambi i gruppi hanno effettuato anche un trattamento con la medesima dose di GH, corrispondente a 0,3 mg/kg/settimana.

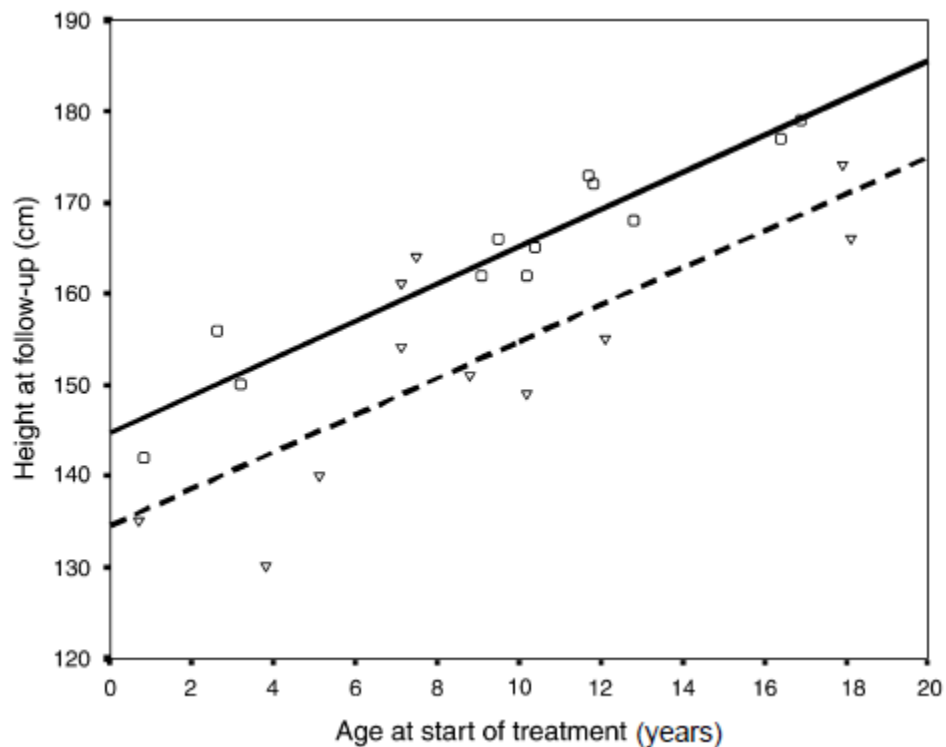
| | Dose convenzionale | Dose di 18 Gy |
|--------------------|--------------------|---------------|
| Statura definitiva | -2,04±0,83 | -1.01±1,1 |
| Sitting heights | -3,16±1,43 | -1,62±1,16 |

Tabella 2. Risultati studio di Xu et al.

Da questo studio si può notare come la dose di radioterapia possa influire, non solo sulla statura definitiva, ma anche significativamente sull'altezza seduta (SH) e quindi nella generazione del danno alla colonna vertebrale; infatti c'è una differenza significativa tra i sitting heights dei due gruppi di 1,5 SD (P<0,05).

Quindi, nonostante il trattamento con GH determini un guadagno in termini di statura definitiva, questo non comporta un miglioramento nell'accrescimento della colonna e quindi nel guadagno in SH, che gioverebbe invece di una somministrazione di una dose inferiore di radiazioni.

Uno studio di Helseth et al.(24) ha dimostrato come anche l'età al trattamento del tumore contribuisca in modo significativo a determinare la statura definitiva.



9. Analisi di regressione lineare multipla dell'altezza finale in relazione all'età al momento della radioterapia (cerchi= maschi, triangoli=femmine).

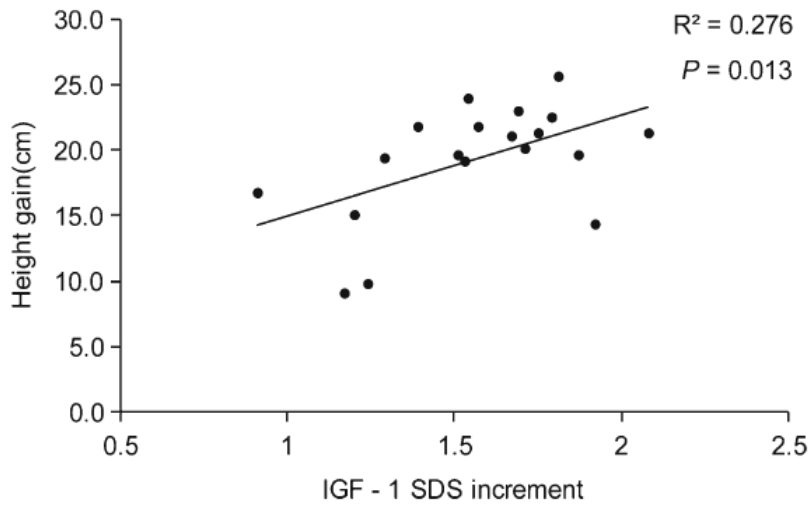
Dal grafico in figura si comprende come l'altezza finale, sia per i maschi che per le femmine, abbia una correlazione lineare significativa con l'età al momento della radioterapia ($P < 0,001$).

Un altro studio su pazienti trattati per medulloblastoma è quello di Chae HW et al.(43). Lo studio è stato eseguito su 28 bambini con storia di medulloblastoma e in terapia con GH; i risultati sono stati:

| | All'inizio della terapia (n= 28) | Dopo 1 anno di terapia (n= 23) | Dopo 2 anni di terapia (n= 19) | Dopo 3 anni di terapia (n= 18) | Alla statura definitiva (n= 16) |
|------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Età (anni) | 9,7 ± 4,2 | / | / | / | / |
| H SDS | -2,3 ± -1,5 | -1,8 ± -1,3 | -1,6 ± -1,5 | -1,4 ± -1,5 | -1,5 ± -1,1 |
| IGF-1 SDS | -1,7 ± -0,4 | -0,7 ± -0,2 | -0,5 ± -0,4 | -0,4 ± -0,3 | / |

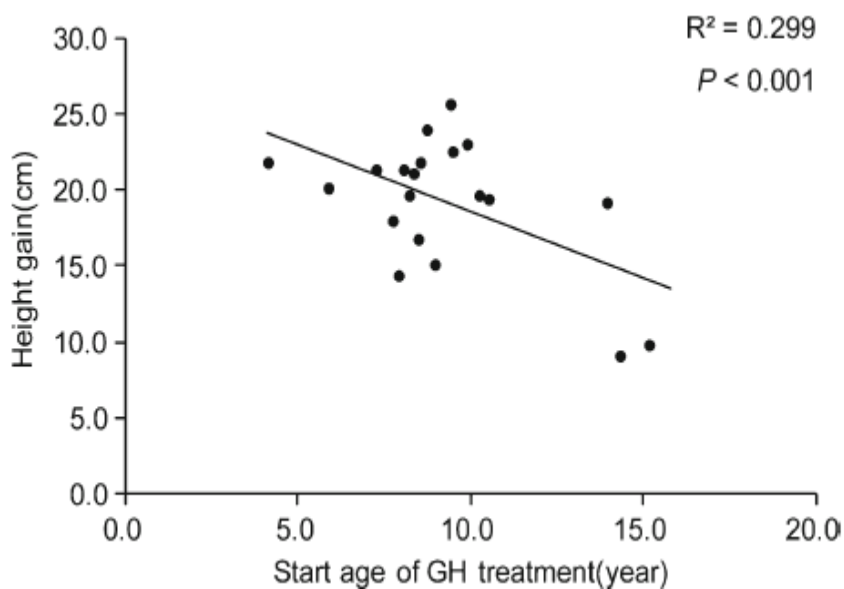
Tabella 3. Risultati (media ± SDS) dello studio di Chae et al.

Chae et al. hanno dimostrato come l'incremento dei livelli sierici di IGF-1 nel primo anno di terapia sia un importante fattore prognostico per il guadagno in altezza, fino a statura definitiva, durante il trattamento con GH.



10. correlazione tra l'aumento di IGF-1 in SDS dopo un anno di terapia con GH e guadagno di altezza (cm).

Inoltre anche l'inizio precoce del trattamento con l'ormone della crescita si è dimostrato essere un elemento sostanziale per un outcome migliore in questa categoria di pazienti.



11. correlazione tra età inizio terapia con GH e guadagno di altezza(cm) durante la terapia.

In sintesi in questi pazienti una maggior concentrazione sierica di IGF-1 e un inizio precoce di terapia con GH sembrerebbero portare a un outcome staturale migliore, in quanto permettono un guadagno di altezza maggiore.

Un ulteriore fattore influente sulla crescita si è dimostrato essere l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante, come dimostrato dallo studio di Olshan et al(38).

Lo studio pone a confronto due gruppi, con età non significativamente differente, trattati con dosi di radioterapia sovrapponibili, ma con l'uso di chemioterapia adiuvante in uno dei due gruppi.

La tabella dimostra come la velocità di crescita negli anni successivi alla diagnosi e al trattamento del tumore sia maggiormente compromessa per i soggetti sottoposti anche alla chemioterapia adiuvante.

| Trattamento | Velocità di crescita a 1 anno | A 2 anni | A 3 anni | A 4 anni |
|---------------------------|-------------------------------|----------|----------|----------|
| CSRT (n=15) | -3 SD | -2,7 SD | -3,1 SD | -0,9 SD |
| CSRT+ chemioterapia(n=23) | -4,4 SD | -4,6 SD | -2,9 SD | -3,6 SD |

Tabella 4. Risultati dello studio di Olshan et al.

Da questo si comprende come la chemioterapia adiuvante post-operatoria potenzi l'azione della radioterapia portando a una maggior presenza di effetti collaterali legati alla terapia.

Oltre al deficit di GH, i pazienti pediatrici neuroncologici possono presentare un quadro di pubertà precoce centrale (PP) causata dal danno radio-indotto ai neuroni che inibiscono il centro ipotalamico rilasciante l'ormone GnRH (gonadotropin-releasing hormone).

La concomitanza di deficit di GH e pubertà precoce compromette ulteriormente l'accrescimento e l'outcome in termini di statura definitiva di questi pazienti. Questo fenomeno è dovuto al fatto che, nei pazienti con GHD e pubertà precoce, la diagnosi di deficit di GH può essere ritardata da una buona crescita lineare, dovuta al precoce picco di ormoni sessuali che determina un aumento del rilascio di fattori di crescita a livello osseo. Tuttavia, l'esposizione agli ormoni sessuali, in mancanza di una dose adeguata di GH che possa favorire la normale crescita, causa una chiusura delle epifisi e precoce maturazione ossea con una rapida caduta della velocità di crescita ed importante perdita nella statura finale(44)

In uno studio di Xu et al.(45) 6 di 27 pazienti con storia di medulloblastoma presentavano un quadro di pubertà precoce, associato al deficit di ormone della crescita. Nonostante i pazienti siano stati

trattati sia con GH che con analoghi GnRH , la concomitante presenza di GHD e PP è risultato causare un outcome staturale peggiore rispetto alla sola presenza di GHD.

| | H SDS alla statura definitiva |
|---------------------|-------------------------------|
| Pz con PP (n= 6) | -2,2 ± 0,7 |
| Pz senza PP (n= 21) | -1,7 ± 0,8 |

Tabella 5. Statura definitiva nei pazienti con GHD e PP nello studio di Xu et al.

La statura dei pazienti con GHD e PP si discosta dai pazienti con solo GHD dello stesso gruppo di solo 0,5 SDS. Questo dato sottolinea l'importanza della terapia bloccante lo sviluppo puberale precoce, al fine di favorire un migliore outcome in termini di altezza definitiva.

Gli studi sulla pubertà precoce in pazienti con medulloblastoma radiotrattati non sono molti in letteratura. Inoltre, negli studi eseguiti su questi pazienti, la percentuale di PP è comunque bassa rispetto ad altre endocrinopatie, come il deficit di GH. Ad esempio in uno studio di Uday et al.(39) sono stati analizzati 35 pazienti radiotrattati per medulloblastoma a un'età media di 8 anni (2-14 anni). Dei 35 pazienti solo il 20 % (7 pazienti, 4 maschi e 3 femmine) ha presentato pubertà precoce rispetto a un deficit di GH che è stato diagnosticato nell'80% dei pazienti.

In uno studio DeWire et al(46). hanno valutato le alterazioni dello sviluppo puberale in 30 soggetti femminili trattati per tumori cerebrali embrionali. Di queste 30 solo 18 sono state valutate per la presenza di pubertà precoce e solo 15 erano medulloblastomi. Tra questi 18 soggetti, tutti trattati con chemioterapia e radioterapia, solo due hanno avuto diagnosi di pubertà precoce (11% dei 18 soggetti valutati); entrambi risultavano aver ricevuto sull'asse ipotalamo-ipofisario una dose di radioterapia maggiore di 40 Gy.

Uno studio di A.D. Hidalgo et al(47). ha mostrato invece un'incidenza dell'8,6% di pubertà precoce in pazienti trattati per medulloblastoma con una dose media cumulativa di radioterapia a livello della fossa posteriore di circa 55,7 Gy e una dose craniospinale di 29,2 Gy.

In conclusione i pazienti pediatrici con medulloblastoma, trattati con radioterapia craniospinale, presentano spesso un deficit di GH secondario, il quale può essere associato a una pubertà precoce centrale in una piccola percentuale di casi. L'azione sinergica delle due endocrinopatie, se trattate in modo inadeguato, è responsabile di un'alterazione della crescita e di una bassa statura definitiva, corretta per il target genetico.

In particolare un outcome staturale sfavorevole è presente soprattutto in quei bambini in cui la diagnosi di tumore è avvenuta in giovane età e che sono stati trattati con elevate dosi di radiazioni

(>18 Gy), in cui la radioterapia comprende anche il tratto spinale, in cui la diagnosi di GHD e la terapia con GH non è stata precoce e in cui vi è la presenza di una pubertà precoce.

3. DEFICIT DI GH E ALTERAZIONI DELLA PUBERTÀ

Come dimostrato dallo studio Clement et al, il deficit di GH e la pubertà precoce sono due dei principali disordini endocrini che possono insorgere nei soggetti sopravvissuti di tumore cerebrale pediatrico. Qui di seguito saranno riportati le modalità con cui le due endocrinopatie vengono diagnosticate.

3.1 Deficit di GH e diagnosi

Il deficit di GH (GHD) è la più comune endocrinopatia tra i sopravvissuti di tumore cerebrale in età pediatrica e nei soggetti esposti all'irradiazione della regione ipotalamo-ipofisaria(31).

La diagnosi di GHD è un processo che richiede una valutazione clinica e auxologica, test biochimici che valutino l'asse GH-IGF1 e una valutazione radiologica(48).

Dal punto di vista clinico il deficit di GH nell'infanzia si manifesta con la presenza di una bassa statura(48) e una diminuzione della velocità di crescita correlata all'età e al sesso(22,31). Nella popolazione oncologica si presenta con sintomi simili a quelli della popolazione non oncologica(22).

In particolare tra i criteri per iniziare le indagini per fare diagnosi dell'eventuale deficit ci sono(48):

- una bassa statura, definita come un'altezza più di 3 SD inferiore rispetto alla media;
- un'altezza più di 1,5 SD inferiore rispetto al target genetico;
- un'altezza più di 2 SD inferiore alla media e una velocità di crescita in un anno di più di 1 SD inferiore alla media, in base all'età, o una diminuzione dell'altezza in SD di più di 0,5 in un anno nei bambini di età maggiore di 2 anni;
- in assenza di bassa statura, una velocità di crescita in anno di più di 2 SD inferiore alla media o più di 1,5 SD in due anni (questo potrebbe presentarsi nei deficit di GH presenti nell'infanzia o nei deficit organici acquisiti);
- segni di una lesione intracranica;
- segni di deficit ipofisari multipli.

Dal punto di vista radiologico nei soggetti con alterazioni della crescita può essere utile valutare l'età ossea con un esame RX della mano e del polso. Infatti, in presenza di un deficit di GH, l'età ossea è ritardata e il grado di ritardo è in relazione alla severità e alla durata del deficit.

Inoltre, nel sospetto di tumori intracranici o anomalie dell'ipofisi, è utile lo svolgimento di un RM o di una TC che possono rilevare la possibile causa del deficit ipofisario(48,49).

Dal punto di vista biochimico la diagnosi può essere supportata da diversi test, sebbene siano imprecisi e abbiano un'accuratezza molto variabile(31).

Secondo la metanalisi di Sfeir et al, tra i test utilizzati ci sono quelli provocativi, tra cui il test alla tolleranza insulinica (ITT), il test con GHRH, con arginina (usata da sola o in combinazione con il GHRH), con levodopa e con clonidina. Al contrario, la valutazione del profilo (di 12 o 24 ore) della secrezione spontanea di GH è poco utilizzata, in quanto richiederebbe l'ospedalizzazione del paziente per tutta la notte, con prelievi di sangue ogni 20 minuti, e per la sua bassa sensibilità rispetto ai test provocativi(50).

Il test con insulina è eseguito a digiuno notturno, con una dose di insulina ev variabile da 0,07 a 0,2 U/kg di peso corporeo, una valutazione dell'ipoglicemia, attraverso misurazioni seriali della glicemia, e prelievi a intervalli di 18-30 minuti, per circa 90-120 minuti, per la misurazione del GH.

Il test con GHRH (un ormone umano ricombinante) è sempre eseguito a digiuno notturno, con una dose di 1 microg/kg ev di GHRH e misurazioni del GH ogni 15-30 minuti per circa 60-120 minuti.

Il test all'arginina prevede la somministrazione ev in infusione di arginina a una dose di 0,5g/kg per oltre 30 minuti e misurazioni del GH ogni 15-30 minuti. Quando è eseguito in combinazione con il GHRH, l'infusione di arginina è iniziata subito dopo la somministrazione del GHRH e la durata varia dai 60 ai 120 minuti.

Il test al levodopa (L-Dopa) prevede la somministrazione orale di L-Dopa a una dose di 290 mg/mq di superficie corporea e la misurazione del GH ogni 30 minuti per circa 90-120 minuti.

Infine il test alla clonidina prevede la somministrazione orale di clonidina a una dose di 0,1 mg e la misurazione del GH ogni 30 minuti per circa 120 minuti.

Sulla base di alcuni studi (Sfeir et al, Seth et al, Wagner et al) (31,51,52) il cut off per questi test biochimici per fare diagnosi di GHD è un valore di GH <7 microg/L, sebbene possa variare a seconda del metodo analitico utilizzato (secondo Wagner et al. da 4,32 a 7,77 microg/L)(52).

Tra i parametri misurati in laboratorio sono presenti anche l' IGF-I e IGFBP-3, i cui valori, standardizzata per età e sesso, se sono al di sotto del cut-off a meno di - 2 SD suggeriscono la presenza un'anomalia nell'asse del GH; sempre che siano state escluse altre cause di deficit di IGF e IGFBP-3. Nonostante questo, nei soggetti con deficit di GH, valori di IGF-I e IGFBP-3 possono presentarsi anche all'interno del range normale(48).

Quindi in un bambino con una lenta crescita, la cui storia e auxologia suggeriscono un deficit di GH, dovrebbero essere misurati i livelli di IGF-I/IGFBP-3, ma soprattutto dovrebbero essere eseguiti i test di provocazione del GH per valutare l'alterazione dell'asse GH/IGF-1.

In sintesi, in caso di GHD isolato, per fare diagnosi sono richiesti due test di provocazione (sequenziali o in giorni separati), mentre nei casi in cui ci sia una patologia del sistema nervoso centrale certa, una storia di irradiazione del cranio, un deficit ipofisario multiplo o un difetto genetico, è sufficiente eseguire un solo test provocativo. Inoltre nei pazienti che hanno avuto irradiazione cranica o malformazioni dell'unità ipotalamo-ipofisaria, il deficit di GH può evolvere nel corso degli anni, quindi la conferma della sua diagnosi può richiedere test ripetuti dell'asse GH-IGF(48).

Analizzando più attentamente la valutazione del deficit di GH nei sopravvissuti di tumore cerebrale pediatrico, la linea guida formulata dalla Società Europea di Endocrinologia e la Società Endocrina Pediatrica (Sklar et al.) per fare diagnosi di GHD in questi soggetti raccomanda:

- valutazioni cliniche periodiche (ogni 6-12 mesi) per il deficit di GH nei sopravvissuti trattati per tumori della regione dell'asse ipotalamo-ipofisario e in quelli esposti, nella stessa regione, a una dose di radioterapia ≥ 18 Gy;
- di non rilevare solo i livelli di IGF-1, infatti, secondo Weinzimer et al.(53), in questi pazienti l'IGF-1 ha solo il 73 % di sensibilità di predire il deficit, inoltre i suoi valori variano in relazione all'esposizione degli ormoni sessuali (pubertà precoce o ipogonadismo);
- di usare gli stessi test di stimolo che sono usati per fare diagnosi di GHD nella popolazione non oncologica(54);
- di non usare il test con GHRH, da solo o in combinazione con l'arginina, per fare diagnosi dopo l'irradiazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, in quanto potrebbe dare falsi negativi;
- di non usare la valutazione della secrezione spontanea di GH;
- di non eseguire test per confermare il GHD nei sopravvissuti che hanno altri tre deficit ormonali dell'ipofisi anteriore(54);
- di testare di nuovo i soggetti adulti sopravvissuti di tumore, con l'asse ipotalamo-ipofisario esposto alla radioterapia e con diagnosi di GHD isolato nell'infanzia(54).

In aggiunta, secondo queste linee guida, i clinici dovrebbero indagare un possibile deficit di GH quando è presente una decelerazione della crescita o manca una sua accelerazione durante la pubertà e quando sono state escluse altre possibili cause di alterazione della crescita (malnutrizione, ipotiroidismo, ecc..)(22).

Infine, in accordo con le linee guida precedentemente espresse, secondo Sfeir et al. l'IGF-1 e IGFBP-3 non possono essere usati per fare diagnosi di GHD in questi pazienti, a differenza della popolazione normale, e il gold standard per la diagnosi è rappresentato dall'ITT; inoltre solo per loro si può utilizzare la stimolazione con glucagone se ci sono controindicazioni all'ITT (convulsioni, ipoglicemia)(31).

3.2 Pubertà precoce centrale e diagnosi

La CPP spesso non ha una patologia sottostante dimostrabile, infatti nella maggior parte dei casi sono idiopatiche, soprattutto nelle femmine. Nei pochi casi in cui sia causata da una patologia sottostante, spesso è correlata a una patologia del SNC di tipo infiammatoria, malformativa o traumatica, oppure correlata a una storia di idrocefalo, chemioterapia, radioterapia o corrente o precedente tumore del SNC(55). In genere la CPP organica è più frequente nei maschi con una prevalenza che varia dal 30 al 70%, rispetto a una prevalenza del 10% nelle femmine(56).

Secondo alcuni studi(5,57–59) la pubertà precoce centrale (CPP) è tra le disfunzioni ipofisarie ipotalamiche più comuni dell'infanzia a seguito di danni sull'asse ipotalamo-ipofisario e di radioterapia; è seconda solo al deficit di GH.

La CPP è definita come l'avvio della pubertà prima degli otto anni nelle ragazze e dei nove anni nei ragazzi, a seguito della prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi(32,60).

Nella valutazione di un bambino con sospetto di pubertà precoce occorre ottenere informazioni circa la storia persona e familiare.

In particolare si indaga l'età di esordio e la velocità temporale dei cambiamenti fisici, lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, l'esposizione a steroidi sessuali, segni e sintomi di possibili patologie del SNC (come mal di testa, circonferenza cranica ampia, anomalie visive o convulsioni, traumi o infezioni) e lo sviluppo puberale dei genitori e i loro dati antropometrici per calcolare il target genetico, in quanto lo sviluppo puberale influenza molto la statura(56,60).

Dal punto di vista clinico occorre valutare lo sviluppo del seno nelle ragazze, la misurazione del volume testicolare nei ragazzi e lo sviluppo dei peli pubici in entrambi i sessi, classificandoli secondo gli stadi puberali di Tanner. In particolare la diagnosi clinica si basa sulla presenza del bottone mammario nelle ragazze (stadio B2 secondo Tanner) e dall'osservazione di una dimensione testicolare di 4 ml nei ragazzi (stadio G2 secondo Tanner)(32,60). Inoltre occorre valutare l'altezza, l'età ossea, la velocità di crescita, solitamente parametri aumentati in pazienti con pubertà precoce centrale, e la composizione corporea(55,60).

Tra gli esami imaging può essere utile un RX del carpo per valutare l'età ossea, generalmente anticipata di 2 anni o più, o di più di 2,5 DS, rispetto all'età cronologica; l'assenza di età ossea avanzata non è un motivo per interrompere la sua valutazione nel tempo quando sono presenti segni e sintomi di pubertà precoce. Inoltre l'età ossea è spesso usata prevedere la statura definitiva in età adulta, anche se questa previsione non è molto affidabile(56,60).

Nelle femmine può essere utile una valutazione ecografica della pelvi per valutare la presenza di tumori ovarici o cisti, che possono causare un aumento delle concentrazioni di estradiolo, e i

cambiamenti uterini e ovarici causati dagli ormoni sessuali. Recenti studi dimostrano però che le misure dell'utero e delle ovaie osservate in età prepuberale e puberale sono pressoché sovrapponibili(56,60,61).

Infine un RM del cranio dovrebbe essere eseguita per indagare la presenza o meno di lesioni ipotalamica e del SNC che potrebbero causare una pubertà precoce centrale; la prevalenza di tale le lesioni sono maggiori nei ragazzi rispetto alle ragazze(60).

In associazione ai dati anamnestici, clinici e radiologici è fondamentale una valutazione biochimica, vero gold standard per la diagnosi di CPP(56).

Gli esami biochimici prevedono la valutazione delle gonadotropine, soprattutto LH, dopo la stimolazione dell'ipofisi con GnRH esogeno o agonisti del GnRH. Al contrario la misurazione dell'LH basale, i cui valori diagnostici variano da 0,1 a 1,5 IU/L, secondo diversi studi(62–65), si è dimostrata essere un parametro diagnostico variabile, con sensibilità che va dal 60% al 100%. Inoltre, nei bambini di età inferiore a 2 o 3 anni, la concentrazione di gonadotropine al basale sono generalmente elevate, quindi in questa fascia di età bisogna prestare attenzione alla sua interpretazione.

In generale i vari procoli per la misurazione delle gonadotropine dopo test da stimolo prevedono prelievi ematici a uno o più tempi, in un range di tempo che va dai 30 min a 180 min dopo somministrazione endovenosa o sottocutanea di GnRH(62–65). È indicativo di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi un picco di LH superiore a 5 IU/L (5-8 IU/L)

La misurazione dell'FSH basale e dopo test da stimolo con GnRH non sembra differenziare adeguatamente i bambini con o senza pubertà precoce centrale, a causa di una sostanziale sovrapposizione delle concentrazioni tra fase prepuberale e puberale.

Infine è stato suggerito la valutazione del rapporto LH/FSH, il cui valore, per fare diagnosi di attivazione dell'asse deve essere maggiore di 0,66. Tuttavia, la sua sensibilità e specificità non sono superiori quelle del picco di LH stimolato dal GnRH (33,56,60).

Per quanto riguarda la valutazione del testosterone e dell'estradiolo, nei maschi il testosterone è un eccellente marcatore di CPP, in quanto, se presente in concentrazioni prepuberali, permette di escludere una diagnosi di pubertà precoce. Al contrario, nelle femmine, basse concentrazioni di estradiolo non escludono la diagnosi di pubertà precoce; molte ragazze (circa 40%) con pubertà precoce centrale hanno concentrazioni prepuberali di estradiolo(60).

Analizzando più attentamente la valutazione di CPP nei sopravvissuti di tumore cerebrale pediatrico, la linea guida formulata dalla Società Europea di Endocrinologia e la Società Endocrina Pediatrica (Sklar et al.) per fare diagnosi di CPP in questi soggetti raccomanda:

- di valutare periodicamente la presenza o meno di CPP se questi soggetti hanno avuto un storia di idrocefalo, se hanno presentato tumori vicino alla regione dell'asse ipotalamo-ipofisario e/o se quest'ultimo è stato esposto a una terapia radiante;
- di non utilizzare nei maschi il volume testicolare come principale o unico indicatore dello stadio di sviluppo puberale, se precedentemente trattati con agenti gonadotossici, quali come agenti alchilanti o radioterapia testicolare (a seguito del danno alle cellule germinali e alle cellule del Sertoli il volume testicolare in questi pazienti è minore rispetto ai controlli);
- di misurare nei maschi il testosterone sierico e i livelli di LH prima delle 10 del mattino, se sono sospettati o sono a rischio di sviluppare CPP e se sono stati esposti a trattamenti gonadotossici (in questi casi i livelli di testosterone possono essere più utili rispetto al solo volume testicolare)

Inoltre la linea guida riporta una nota tecnica: in questi pazienti, i medici devono interpretare i livelli plasmatici di LH nel contesto dei dati anamnestici e clinici; un livello elevato di LH può essere dovuto a una lesione gonadica piuttosto che a un avvio precoce della pubertà.

OUTCOME STATURALE IN UN'AMPIA CORTE MONOCENTRICA DI MEDULLOBLASTOMI: IMPATTO DEL DIFETTO DI ORMONE DELLA CRESCITA E DEL TIMING PUBERALE

4. STUDIO

4.1 RAZIONALE

I tumori cerebrali primitivi del sistema nervoso centrale sono le neoplasie solide più frequenti dell'infanzia; tra queste il medulloblastoma è uno fra i più rappresentati.

I progressi nell'ambito della terapia oncologica hanno notevolmente incrementato la sopravvivenza di questi pazienti, con la conseguenza di una maggiore incidenza di sequele endocrinologiche derivanti dal pregresso trattamento.

Tra i trattamenti a cui sono sottoposti i bambini con medulloblastoma la radioterapia è la principale, infatti la maggior parte dei pazienti viene sottoposta all'irradiazione cranio-spinale; solo in una bassa percentuale ci si limita all'uso della radioterapia craniale.

Tra le alterazioni endocrine più frequenti in questi pazienti vi sono il GHD e le alterazioni della pubertà.

Il follow-up a lungo termine di questi pazienti, con periodiche valutazioni di parametri antropometrici e biochimici, permette di diagnosticare questi disordini endocrini, i quali influenzano in modo differente la velocità di crescita e la statura definitiva.

RAZIONALE

Pochi sono gli studi che hanno valutato l'endpoint staturale in cortei di medulloblastomi, ed in particolare sono di numero ridotto le cortei monocentriche in cui l'endpoint staturale venga analizzato valutando, non solo un possibile GHD, ma anche la presenza di un timing puberale alterato. Al momento attuale in questi soggetti risulta impossibile garantire un pattern di crescita soddisfacente ed una statura definitiva nei limiti delle curve di normalità, inficiate dall'età alla diagnosi del GH, dalla dose di RTCS, dalla dose del GH, dal timing puberale e altro ancora.

Razionale dello studio è quindi valutare l'accrescimento fino a statura definitiva in una cortei di soggetti con medulloblastoma in età pediatrica con o senza difetto di GH e/o con alterazioni della pubertà.

4.2. OBIETTIVI

Obiettivo primario:

- Valutare l'accrescimento fino al raggiungimento della statura definitiva di una cortei di pazienti trattati per medulloblastoma in età pediatrica con o senza diagnosi di GHD.

Obiettivi secondari:

- Valutare l'impatto di pubertà precoce/anticipata sull'accrescimento della cortei in toto
- Valutare l'impatto di ipogonadismo sull'accrescimento nella cortei femminile

4.3. MATERIALI E METODI

4.3.1. Disegno dello studio

Studio longitudinale retrospettivo monocentrico.

4.3.2. Popolazione

Criteri di inclusione:

- Soggetti trattati per medulloblastoma in età pediatrica con e senza diagnosi di deficit di GH secondario, seguiti presso l'unità di Auxo-Endocrinologia pediatrica dell'Istituto G. Gaslini di Genova
 - Soggetti che abbiano effettuato la prima visita presso l'unità auxo-endocrinologica a un'età inferiore ai 19 anni
- Soggetti che abbiano valutazioni antropometriche periodiche per statura e sviluppo puberale
- Per la valutare l'ipogonadismo: pazienti femmine con stadio Tanner \neq 1 all'ultima visita e non perse al follow-up

Criteri di esclusione:

- Soggetti che abbiano effettuato la prima visita a un'età \geq 19 anni

La corte di partenza includeva 92 soggetti, sulla base di questi criteri sono stati esclusi 10 soggetti per età alla diagnosi di tumore/alla prima valutazione \geq 19 anni.

Quindi sono stati studiati 82 soggetti trattati per medulloblastoma in età pediatrica con protocollo ad alto rischio o standard risk, ponendo l'attenzione sull'utilizzo o meno e il tipo di radioterapia (craniospinale e/o boost in fossa cranica posteriore). (**Tabelle 6 e 7**)

Di questi 82 pazienti 5 hanno eseguito una solo visita, quindi non è stato possibile eseguire un adeguato follow-up.

| TOTALE PAZIENTI | MASCHI | FEMMINE |
|-----------------|--------|---------|
| 82 | 47 | 35 |

Tabella 6. Distribuzione della popolazione in studio in base al sesso.

| | TOTALE | MASCHI | FEMMINE |
|---|-----------|----------|----------|
| PROTOCOLLO AD ALTO RISCHIO/ STANDARD RISK | 58/24 | 35/12 | 23/12 |
| TIPO TRATTAMENTO (CH+CT/ CT+RT/ CH+CT+RT/ CT+RT) | 12/1/67/2 | 8/1/37/1 | 4/0/30/1 |
| RT SI'/NO | 71/11 | 40/7 | 31/4 |
| CSRT SI'/NO | 68/14 | 39/8 | 29/6 |
| BOOST SI'/NO | 54/28 | 30/17 | 24/11 |

Tabella 7. Caratteristiche della popolazione in studio in base al trattamento.

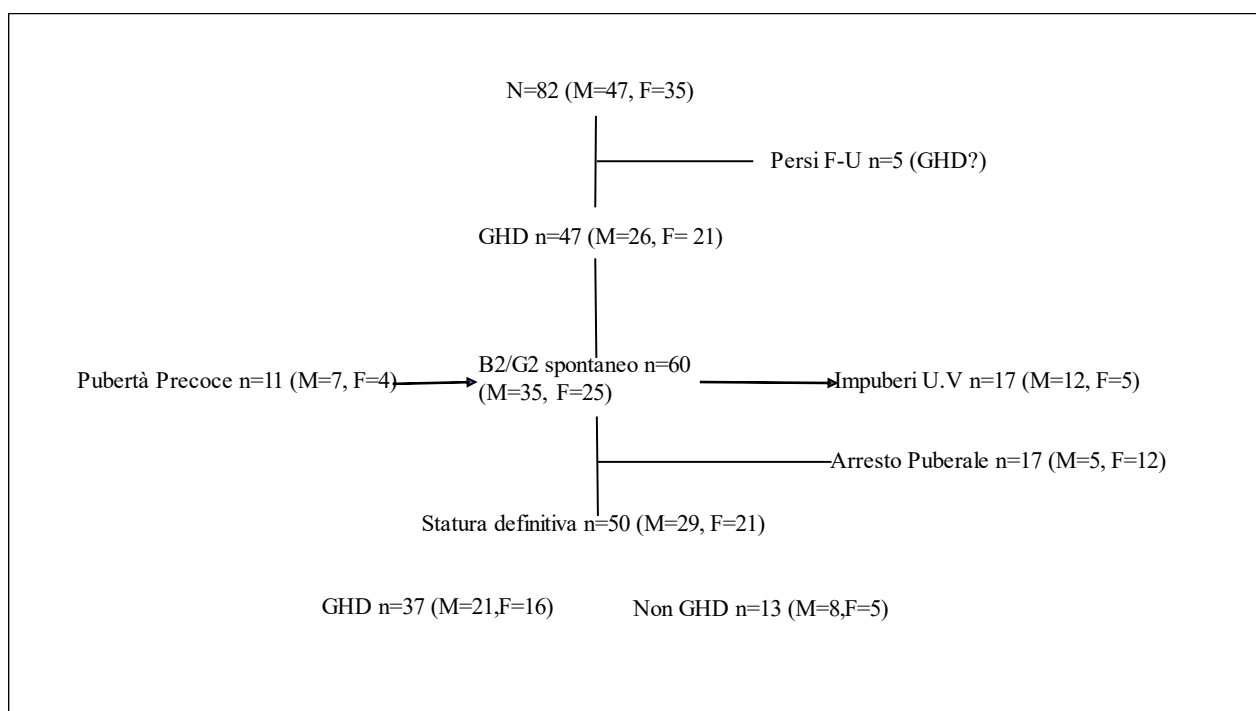


Figura 12. FLOW-CHART CORTE IN STUDIO

Di questi 82 soggetti in studio 47 presentavano deficit di GH secondario, 11 presentavano CPP (7 maschi e 4 femmine) e 16 ipogonadismo (5 maschi e 11 femmine) (**Tabella 8**).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--------------------------------|--------|---------|--------|
| GHD SI/NO | 26/21 | 21/14 | 47/34 |
| CPP o pubertà anticipata SI/NO | 7/40 | 4/31 | 11/71 |
| Ipogonadismo SI/NO | 5/42 | 11/24 | 16/66 |

Tabella 8. Distribuzione della popolazione in studio in base alla presenza di GHD, CPP e ipogonadismo.

Degli 82 pazienti seguiti fino a statura definitiva, n=50, circa il 78% presentava un deficit di GH (n=37), il 16% presentava diagnosi di pubertà precoce/anticipata (n=4/n=4) e il 28% di ipogonadismo (n=14). Inoltre 6 pazienti presentavano sia GHD che pubertà precoce/anticipata (n=3/n=3).

Tra gli 82 soggetti studiati n=22 avevano ipotiroidismo e n=23 iposurrenalismo parziale o completo.

4.3.3. Metodi

Sono state raccolti retrospettivamente dati relativi a pazienti con medulloblastoma diagnosticato in età pediatrica. Le informazioni e i dati raccolti sono stati valutati a specifici intervalli temporali:

- prima valutazione endocrinologica (n=82)
- diagnosi di GHD (n=47)
- sospetto avvio puberale (biochimico) (n=42)
- avvio puberale (clinico) (n=60)
- -/+ 6 mesi rispetto avvio puberale clinico (n=24/n=32)
- statura definitiva (n=50)
- ultima valutazione (UV) (n=77).

Sono stati raccolti:

- dati anamnestici: data diagnosi tumore, data e tipologia di trattamento (chirurgia, CT, RT, tipo e dosi di RT), off-th del tumore, data diagnosi deficit endocrini, trattamento pubertà precoce e di GHD, progressione puberale regolare sì/no, avvio terapia sostitutiva con estradiolo/testosterone (E/T);

- dati demografici: sesso, età rispetto ai momenti terapeutici oncologici fondamentali, età alla diagnosi di pubertà precoce/anticipata, età a tutti i tempi sopra considerati, età avvio terapia sostitutiva E/T;
- dati clinici: altezza (cm, SDS), peso (kg), BMI (kg/mq, SDS), stadio puberale secondo Tanner, Target genetico altezza (TG) (cm, SDS), Delta- Δ altezza – TG SDS, SH (cm, SDS), SH/H, velocità di crescita (cm/anno, SDS),
- dati biochimici: IGF-1 (ng/ml, SDS), LH, FSH, Estradiolo/Testosterone

L'altezza è stata misurata in ogni soggetto mediante lo Statimetro di Harpeden. Tutte le misurazioni sono state corrette per età e sesso e riportate quindi in SDS.

Dei soggetti GHD sono stati raccolti i dati biochimici relativi alla prima diagnosi di GHD in età pediatrica e alla statura definitiva (prelievo ematico a digiuno alle ore 08:00 del mattino per il dosaggio delle IGF-1 e di 2 test di stimolo per la secrezione di GH) ed è stata registrata la dose terapeutica di GH utilizzata.

I test principalmente utilizzati sono stati:

- Test di ipoglicemia insulinica (ITT)
- Test di stimolo con Arginina
- Test di stimolo con Glucagone
- GHRH + arginina (età transizione)

Questi test sono considerati significativi per una carenza di ormone della crescita in presenza di un picco di GH inferiore agli 8 ng/ml in età pediatrica e inferiore a 6 ng/ml dopo ITT o <19 ng/ml dopo GHRH-arginina in età di transizione.

Per quanto riguarda le IGF-1 sieriche, valori inferiori alle -2 SDS sono fortemente orientativi di un difetto di secrezione dell'ormone della crescita.

Per la diagnosi di pubertà precoce è stato utilizzato il test da stimolo con gli analoghi di GnRH (LHRH).

Nei maschi è stato misurato il volume testicolare (ml), espresso come il volume totale tra i due testicoli.

All'ultima visita i pazienti sono stati valutati mediante densitometria a doppio raggio X-DXA (General Electrics, Lunar Prodigy) per determinare il valore di BMD rachide (L1-L4) e corpo intero espresso in g/cm² e in Z-score, misura corretta per età e sesso (un valore di Z-score compreso tra -1

e -2 viene considerato nei limiti inferiori della norma per età e sesso; se inferiore a -2 sotto la norma per età e sesso).

Inoltre all'ultima visita e allo stop della terapia con GH è stata valutata la circonferenza fianchi (CF), vita (CV) e il loro rapporto (CF/CV).

4.3.4. Analisi statistiche

Ai fini delle analisi è stato usato il software statistico StatView® (SAS Institute Inc Cary, NC). Le variabili quantitative sono state espresse come medie e Deviazioni Standard (SDS).

I dati sono stati riassunti mediante analisi descrittiva.

Per quanto riguarda le variabili continue, legate agli obiettivi primari, i confronti tra gruppi sono stati effettuati mediante Unpaired T-test. L'analisi longitudinale delle variabili è stata effettuata tramite un Paired T-test.

Valori di p inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

4.4 RISULTATI

4.4.1. Popolazione in studio

È stata effettuata un'analisi retrospettiva su una popolazione di 82 soggetti (47 di sesso maschile e 35 di sesso femminile) trattati per medulloblastoma in età pediatrica, con un'età media alla diagnosi di tumore di 6,3, non significativamente differente tra i due sessi.

Le informazioni relative al trattamento della neoplasia negli 82 pazienti sono rappresentate in **Tabella 9**.

| | MASCHI n=47 | FEMMINE n=35 | TOTALE n=82 |
|---|----------------|-----------------|----------------|
| Epoca diagnosi | | | |
| <2000 (c) | 6 (12,8) | 4 (11,4) | 10 (12,2) |
| 2000-2010 (b) | 19 (40,4) | 18 (51,4) | 37 (45,1) |
| >2010 (a) | 22 (46,8) | 13 (37,2) | 35 (42,7) |
| Tipologia MB* | | | |
| - Pre 2007 | 19 (40,4) | 12 (34,3) | 31 (37,8) |
| - Classico | 12 (25,5) | 10 (28,5) | 22 (26,8) |
| - Anaplastico | 9 (19,2) | 7 (20,0) | 16 (19,5) |
| - Desmoplastico | 3 (6,4) | 3 (8,6) | 6 (7,3) |
| - Desmoplastico nodulare | 4 (8,5) | 3 (8,6) | 7 (8,5) |
| MB a rischio Standard | 12 (25,5) | 23 (65,7) | 24 (29,3) |
| MB a rischio Alto | 35 (74,5) | 12 (34,3) | 58 (70,7) |
| Protocollo terapeutico | | | |
| -SIOP/PNET 4 | 7 (14,9) | 9 (25,7) | 16 (19,5) |
| -SIOP/PNET 5 | 1 (2,1) | 1 (2,9) | 2 (2,4) |
| - Standard Risk >3 anni | 3 (6,4) | 1 (2,9) | 4 (4,9) |
| -MB metastatico/istologia sfavorevole/PNET centrali | 25 (53,2) | 13 (37,1) | 38 (46,3) |
| -AIEOP infants<3 anni | 9 (19,1) | 9 (25,7) | 18 (22) |
| -Altro protocollo | 2 (4,3) | 2 (5,7) | 4 (4,9) |
| RT SI | 40 (85,1) | 31 (88,6) | 71 (86,6) |
| RT NO | 7 (14,9) | 4 (11,4) | 11 (13,4) |
| CSRT si | 39 (83) | 29 (82,9) | 68 (83) |
| CSRT no | 8 (17) | 6 (17,1) | 14 (17) |
| Boost FCP si | 30 (63,8) | 24 (68,6) | 54 (65,9) |
| Boost FCP no | 17 (36,2) | 11 (31,4) | 28 (34,1) |
| | M±SD | M±SD | M±SD |
| Età alla diagnosi (anni) | 6,1±3,9 | 6,6±3,5 | 6,3±3,7 |
| Età all'Off-Therapy (anni) | 7,1±3,9 | 7,9±3,8 | 7,4±3,8 |
| Dose CSRT (Gy) | 35,6±7,2 | 32,3±8,3 | 34,2±7,7 |
| Dose boost FCP (Gy) | 29,0±12,9 | 35,4±15,7 | 31,8± 14,4 |

Tabella 9. Rappresentazione schematica della storia oncologica della popolazione in studio.

Degli 82 pazienti con diagnosi di medulloblastoma il 12,2 % dei soggetti ha ricevuto diagnosi prima del 2000, il 42,7% dopo il 2010 e il 45,1 % tra il 2000 e il 2010.

Il 70,7% è stato sottoposto a una terapia per medulloblastoma ad alto rischio e il 29,3% per medulloblastoma a rischio standard.

Degli 82 pazienti 11 non sono stati sottoposti al trattamento radiante, mentre il 68% dei soggetti ha effettuato radioterapia craniospinale ad una dose media di 34,2 Gy e il 66 % dei soggetti ha ricevuto una dose boost in fossa cranica posteriore (FCP) ad una dose media di 31,8 Gy, senza una differenza statisticamente significativa tra i due sessi in entrambi i trattamenti.

I pazienti sono stati trattati fino ad un'età media di off therapy di 7,4 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi.

4.4.2. Parametri antropometrici alla prima visita

Al momento della prima visita i soggetti presentavano un'età mediana di 9 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi (**tabella 10**).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|---------------------------|--|--|---|
| Età (anni) | 9,1±4,1 | 9,0±4,0 | 9,0±4,0 |
| H SDS | -0,7±1,2 | -0,6±1,2 | -0,7±1,2 |
| BMI SDS (n=81) | 0,5±1,4 | 0,2±1,7 | 0,4±1,5 |
| VC SDS (n= 41) | -0,6±2,8 | -2,4±2,4 * | -1,4±2,8 |
| SH SDS (n=20) | -2,0±1,4 | -0,9±1,7 | -1,6±1,6 |
| IGF-1 SDS (n= 46) | -1,8±2,0 ** | -0,3±1,3 | -1,1±2,0 |
| TG SDS (n=81) | -0,1±0,8 | -0,2±0,7 | -0,2±0,8 |
| Delta TG SDS (n=81) | -0,6±1,2 | -0,3±1,0 | -0,5±1,1 |
| Stadio di Tanner N (%) | 1,6±1,1 Stadio 1 = 32 (68) Stadio 2 = 8 (17) Stadio 3 = 3 (6,4) Stadio 4 = 2 (4,3) Stadio 5 = 2 (4,3) | 1,8±1,4 Stadio 1 = 23 (65,7) Stadio 2 = 4 (11,4) Stadio 3 = 2 (5,7) Stadio 4 = 3 (8,6) Stadio 5 = 3 (8,6) | 1,7±1,2 Stadio 1 = 55 (67,1) Stadio 2 = 12 (14,6) Stadio 3 = 5 (6,1) Stadio 4 = 5 (6,1) Stadio 5 = 5 (6,1) |

*P<0,04 **P<0,01

Tabella 10. Dati antropometrici della popolazione in studio alla prima visita.

Alla prima visita i soggetti presentavano un'altezza in SDS media di -0,7, senza una differenza significativa tra i due sessi. Degli 82 soggetti analizzati 4 presentavano già una statura definitiva alla prima visita.

La velocità di crescita annua al momento della prima visita era presente solo per 41 soggetti ed era inferiore in modo significativo nei soggetti femminili ($p < 0,04$).

I soggetti discostavano dal TG di -0,2 (media), senza una differenza significativa tra i due sessi.

Il valore di IGF-1 alla prima visita era disponibile solo per 46 pazienti con una media in SDS di -1,1, con un valore significativamente inferiore nei maschi ($P < 0,01$).

Alla prima visita il 67,1% dei pazienti presentava uno stadio 1 di Tanner, il 26,8% uno stadio dal 2 al 4 e il 6,1% uno stadio 5.

4.4.3. Parametri antropometrici e biochimici alla diagnosi di GHD

Nella coorte di medulloblastomi analizzata 47 soggetti presentavano GHD secondario.

Alla diagnosi di GH sono stati valutati parametri antropometrici e biochimici (**tabella 11 e 12**).

Per quanto riguarda l'analisi biochimica nella maggior parte dei pazienti (91%) sono stati effettuati 2 test per la diagnosi di GHD sulla base della valutazione del picco di GH dopo stimolo.

I test più frequentemente effettuati sono stati:

- Test di stimolo con Arginina (n=41)
- Test di ipoglicemia insulinica (ITT) (n=27)
- Test di stimolo con Glucagone (n=15)

Solo in 4 soggetti hanno eseguito un test differente (3 soggetti hanno eseguito il test all' L-Dopa e 1 alla clonidina).

Il picco di GH di risposta al test con Arginina nei maschi è risultato significativamente inferiore rispetto alle femmine, mentre i risultati degli altri test da stimolo non presentano differenze significative tra i due sessi.

Sono stati dosati inoltre i livelli sierici di IGF-1, corretti per età e sesso (SDS). I valori di IGF-1 (SDS) nei maschi sono risultati inferiori rispetto alle femmine ($P < 0,08$).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--|---|--|--|
| Età (anni) | 10,0±2,8 | 11,0±2,4 | 10,5±2,6 |
| Distanza dg GHD dall'off Therapy (anni) (n=46) | 2,8±1,8 (n=25) | 2,8±1,7 | 2,8±1,7 |
| H SDS (n= 37) | -1,2±0,9 (n=19) | -1,4±1,4 | -1,2±1,2 |
| SH SDS (n=12) | -2,2±1,5(n=7) | -2,5±1,5 | -2,3±1,5 |
| BMI SDS (n= 36) | 0,8±1,4 (n=18) | 0,4±1,5 | 0,6±1,4 |
| Delta TG SDS (n=37) | -0,9±1,0 (n=19) | -1,3±1,1 | -1,1±1,0 |
| VC SDS (n= 30) | -2,1±2,3 (n=14) | -2,3±2,0 | -2,2±2,1 |
| Stadio di Tanner (n=41) (%) | 1,5±0,7 Stadio 1 = 13 (61,9) Stadio 2 = 5 (23,8) Stadio 3 = 3 (14,3) Stadio 4 = 0 (n=21) | 2,1±1,0 Stadio 1 = 7 (35) Stadio 2 = 7 (35) Stadio 3 = 3 (15) Stadio 4 = 3 (15) * | 1,8±1,0 Stadio 1= 20 (48,8) Stadio 2= 12 (29,3) Stadio 3= 6 (14,6) Stadio 4= 3 (7,3) |

*P<0,05

Tabella 11. Parametri antropometrici alla diagnosi di GHD.

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--|-----------------------|----------|----------|
| Numero di test eseguiti | 2,0±0,0 | 2,2±0,4 | 2,0±0,3 |
| Picco GH test Arginina (ng/ml) (n=41) | 3,1±2,8* | 5,0±2,2 | 4,0±2,7 |
| Picco GH test Insulina (ng/ml) (n=27) | 2,1±2,0 | 3,0±2,2 | 2,6±2,1 |
| Picco GH test Glucagone (ng/ml) (n=15) | 4,0±2,7 | 2,7±2,1 | 3,7±2,6 |
| IGF-1 SDS (n= 27) | -3,0±1,4 (n=13) ** | -1,8±2,0 | -2,4±1,8 |

*P<0,03 **P<0,08

Tabella 12. Parametri biochimici alla diagnosi di GHD.

La diagnosi di GHD secondario è avvenuta ad una età media di 10,5 anni, a circa 2,8 anni di distanza dallo stop del trattamento radioterapico, senza differenze significative nei due sessi.

Al momento della diagnosi 20 soggetti erano impuberi, con uno stadio 2 di Tanner nella maggior parte della popolazione in studio ($1,8 \pm 1,0$ SDS). Nei soggetti femminili è stato registrato uno sviluppo puberale significativamente più avanzato rispetto ai maschi ($P < 0,05$).

Nei parametri antropometrici non è stata riscontrata una differenza significativa tra i due sessi al momento della diagnosi di GHD.

Dei 47 pazienti con GHD solo 45 facevano una terapia sostitutiva con l'ormone della crescita, con un'età media di inizio della terapia di 10,8 anni e una dose media di 0,026 mg/kg/die (**Tabella 13**). Considerando l'età all'off-therapy, la distanza media tra quest'ultima e l'inizio della terapia era di 3,4 anni.

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Terapia con GH SI/NO | 24/2 | 21/0 | 45/2 |
| Età inizio GH trp (anni) | $10,4 \pm 2,6$ | $11,4 \pm 2,7$ | $10,8 \pm 2,6$ |
| Dose GH all'inizio trp (mg/kg/die) (n= 42) | $0,026 \pm 0,005$ | $0,025 \pm 0,006$ | $0,026 \pm 0,005$ |
| Dose GH all'avvio puberale (mg/kg/die) | $0,027 \pm 0,002$ | $0,025 \pm 0,005$ | $0,026 \pm 0,004$ |
| Età allo stop GH trp (anni) (n= 33) | $16,0 \pm 1,5$ | $16,0 \pm 3,0$ | $16,0 \pm 2,3$ |
| Durata GH trp (anni) (n=32) | $5,4 \pm 2,3$ | $4,1 \pm 1,7$ | $4,8 \pm 2,1$ |
| Dose allo stop della trp (mg/kg/die) (n= 29) | $0,023 \pm 0,003$ | $0,024 \pm 0,006$ | $0,023 \pm 0,005$ |
| Dose GH all'ultima visita (mg/die) | $0,5 \pm 0,3$ | $0,6 \pm 0,4$ | $0,6 \pm 0,3$ |

Tabella 13. Caratteristiche della terapia con GH.

La terapia con GH è stata effettuata per una durata mediana di 4,8 anni. L'età allo stop della terapia si aggirava intorno ad un valore medio di 16 anni e la dose media al termine della terapia era di 0,023 mg/kg/die.

4.4.4. Parametri antropometrici e biochimici sei mesi prima dell'avvio puberale clinico

Degli 82 soggetti è stato possibile raccogliere i dati solo di 24 pazienti (n=14 maschi e n=10 femmine) dei 6 mesi precedenti l'avvio puberale spontaneo (**tabella 14**).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|---|-----------|-------------|-----------|
| Età 6 mesi prima dell'avvio puberale (n=24) | 10,5±1,2 | 10,4±1,5 | 10,4±1,3 |
| H SDS (n=24) | -1,0±1,1 | -0,7±0,9 | -0,9±1,0 |
| VC SDS (n=24) | -0,6±3,0 | -1,2±1,9 | -0,9±2,5 |
| BMI SDS (n=23) | 0,7±1,3 | 1,1±1,1 | 0,9±1,2 |
| LH U/L (n=23) | 1,0±1,0 | 7,0±8,7* | 3,6±6,3 |
| FSH U/L (n=23) | 4,8±4,8 | 32,5±35,8** | 16,8±27,1 |
| Estradiolo/testosterone (n=22) | 10,2±16,9 | 9,3±17,7 | 9,8±16,8 |

*P=0,02 **P=0,01

Tabella 14. Parametri antropometrici e biochimici sei mesi prima dell'avvio puberale.

Sei mesi prima dell'avvio puberale spontaneo la corte aveva un'età media di 10,4 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi.

Nei parametri antropometrici che è stato possibile raccogliere non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due sessi.

Tra i parametri biochimici sono stati riscontrati nelle femmine valori superiori significativi di LH (P=0,02) e FSH (P=0,01).

4.4.5. Parametri antropometrici e biochimici all'avvio puberale spontaneo

Degli 82 soggetti in studio 11 hanno avuto un avvio puberale anticipato/in età precoce e 49 in età fisiologica. Dei 60 soggetti con avvio puberale spontaneo (25 femmine e 35 maschi) abbiamo le valutazioni antropometriche e biochimiche al momento dell'avvio puberale (**Tabella 15, 16,17**).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|-------------------------------|----------|----------|----------|
| Età all'avvio puberale (n=47) | 11,3±1,0 | 11,0±1,3 | 11,1±1,1 |
| H SDS (n=45) | -0,7±1,0 | -0,8±1,0 | -0,8±1,0 |
| SH SDS (n=13) | -1,8±0,8 | -1,8±0,6 | -1,8±0,7 |
| VC SDS (n=39) | 0,0±3,1 | -0,7±3,2 | -0,3±3,1 |
| BMI SDS (n=43) | 1,1±1,5 | 0,4±1,3 | 0,7±1,4 |
| Delta TG SDS (n=44) | -0,3±1,1 | -0,7±1,1 | -0,5±1,1 |

Tabella 15. Parametri antropometrici all'avvio puberale.

L'avvio puberale spontaneo è avvenuto ad una età media di 11,1 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi.

Nei parametri antropometrici non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due sessi al momento dell'avvio puberale spontaneo.

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--------------------------------|------------|-----------|------------|
| LH U/L (n=39) | 2,3±2,5* | 9,3±11,7 | 5,7±9,0 |
| FSH U/L (n=38) | 6,4±6,3** | 29,6±35,5 | 18,0±27,8 |
| Estradiolo/testosterone (n=38) | 87,5±143,2 | 10,0±14,1 | 50,7±110,3 |
| IGF-1 SDS (n=35) | -0,5±1,5 | -0,2±1,3 | -0,4±1,4 |

*P<0,01 **P<0,008

Tabella 16. Parametri biochimici all'avvio puberale.

Il valore plasmatico di LH e FSH nei maschi è risultato inferiore in modo significativo rispetto alle femmine (rispettivamente P<0,01 e P<0,008).

I valori di estradiolo/testosterone sono espressi in tabella (non confrontabili tra sessi).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|---------------------------------------|---------|------------|---------|
| Età avvio pubertà precoce (PP) (n=10) | 9,1±0,9 | 7,7±0,6 * | 8,5±1,0 |
| LH avvio PP (n=7) (U/L) | 0,7±0,4 | 0,2±0,0 ** | 0,5±0,4 |
| FSH avvio PP (n=7) (U/L) | 3,8±2,0 | 5,4±1,4 | 4,5±1,8 |
| Durata terapia PP | 2,3±1,7 | 3,2±0,5 | 2,7±1,3 |

*P<0,03 **P<0,08

Tabella 17. Parametri antropometrici e biochimici all'avvio puberale spontaneo nei soggetti con CPP/pubertà anticipata non ancora trattata.

L'età media di avvio di pubertà precoce è di 8,5 con un'età media significativamente inferiore nelle femmine (P<0,03).

I valori medi delle gonadotropine sono 4,5 U/L per le FSH e 0,5 U/L per l'LH, con un valore dell'LH inferiore nelle femmine (P<0,08).

Tutti gli 11 soggetti sono stati trattati con analoghi del GnRH e la durata media della terapia è stata di 2,7 anni.

4.4.6. Parametri antropometrici e biochimici sei mesi dopo l'avvio puberale clinico

Degli 82 soggetti in studio sono stati raccolti i dati di 32 pazienti (n=16 maschi e n=16 femmine) 6 mesi dopo l'avvio puberale spontaneo (**tabella 18**).

I 32 pazienti avevano un'età media di 11,8 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi.

Nei parametri antropometrici è stata riscontrata una velocità di crescita significativamente inferiore nelle femmine rispetto ai maschi (P<0,02).

Tra i parametri biochimici raccolti sono stati riscontrati nelle femmine valori superiori significativi di LH (P=0,003) e FSH (P=0,002).

I valori di estradiolo/testosterone sono espressi in tabella.

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|----------------------------------|-------------|--------------|------------|
| Età 6 mesi dopo l'avvio puberale | 11,9±1,2 | 11,7±1,2 | 11,8±1,2 |
| H SDS | -0,6±1,3 | -0,9±1,1 | -0,8±1,2 |
| VC SDS (n=30) | 0,8±3,0 | -1,5±1,7* | -0,4±2,7 |
| BMI SDS | 0,9±1,2 | 0,5±1,3 | 0,7±1,2 |
| IGF-1 SDS (n=24) | -0,4±2,3 | -0,3±2,0 | -0,3±2,1 |
| LH U/L | 1,9±0,8 | 12,5±12,9** | 7,5±10,7 |
| FSH U/L | 5,6±2,8 | 35,9±34,7*** | 21,7±29,3 |
| Estradiolo/testosterone | 181,9±129,7 | 17,1±20,9 | 94,4±121,7 |

*P<0,02 **P=0,003 ***P=0,002

Tabella 18. Parametri antropometrici e biochimici dopo sei mesi dall'avvio puberale.

4.4.7. Parametri antropometrici e biochimici all'avvio puberale sospetto

Degli 82 soggetti in studio sono stati raccolti i dati di 42 pazienti (n=25 maschi e n=17 femmine) all'avvio puberale sospetto (**tabella 19 e 20**).

All'avvio puberale sospetto i 42 pazienti avevano un'età media di 8,5 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi.

Nei parametri antropometrici non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due sessi.

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|---------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Età all'avvio puberale sospetto | 8,7±1,5 | 8,1±1,4 | 8,5±1,5 |
| H SDS (n=38) | -1,0±1,1 | -0,5±1,0 | -0,8±1,1 |
| VC SDS (n=32) | -1,3±2,0 | -1,6±2,6 | -1,4±2,3 |
| BMI SDS (n=38) | 0,4±1,3 | 0,4±1,3 | 0,3±1,3 |
| Tanner (n=35) | Stadio 1= 15 | Stadio 1=23 | Stadio 1 =38 |

Tabella 19. Parametri antropometrici all'avvio puberale sospetto.

Tra i parametri biochimici sono stati riscontrati nelle femmine valori superiori significativi di FSH ($P < 0,0001$).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--------------------------------|----------|------------|----------|
| IGF-1 SDS (n=37) | -1,8±2,2 | -0,8±1,6 | -1,4±2,1 |
| LH U/L (n=41) | 0,5±0,7 | 0,5±0,6 | 0,5±0,7 |
| FSH U/L (n=41) | 3,0±1,9 | 11,8±8,9 * | 6,4±7,2 |
| Estradiolo/testosterone (n=36) | 9,9±16,3 | 5,2±10,4 | 8,1±14,3 |

* $P < 0,0001$

Tabella 20. Parametri biochimici all'avvio puberale sospetto.

4.4.8. Valutazione alla statura definitiva

Degli 82 soggetti della coorte 50 sono arrivati a statura definitiva e 5 pazienti sono stati persi al follow-up (**Tabella 21**).

Dei 50 soggetti arrivati a statura definitiva 37 presentavano GHD e solo 34 assumevano una terapia sostitutiva con GH, la quale è stata interrotta per la rivalutazione di GHD nell'età di transizione alla visita in cui si registrava la statura definitiva.

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|-------------------------------------|--------|---------|---------------------------|
| Statura definitiva SI/NO (n=77) | 29/14 | 21/13 | 50/27 (5 persi al F-U) |
| Pz con GHD a statura definitiva | 21 | 16 | 37 |
| Pz con GHD non a statura definitiva | 5 | 5 | 10 |
| Pz NO GHD a statura definitiva | 8 | 5 | 13 |
| Pz NO GHD non a statura definitiva | 9 | 8 | 17 |

Tabella 21. Distribuzione della popolazione in studio in base al raggiungimento della statura definitiva.

Al fine del nostro primo obiettivo, è stato effettuato un confronto retrospettivo tra i soggetti a statura definitiva con GHD e quelli senza GHD, con i risultati riportati in **Tabella 22**.

La statura definitiva è stata complessivamente raggiunta all'interno della corte ad un'età media di 15,6 anni, con altezza media in SDS di -1,4, senza differenza significativa tra i soggetti con GHD e senza deficit.

Complessivamente la velocità di crescita alla statura definitiva in SDS era in media di -2,2, con un valore inferiore nelle femmine con GHD rispetto ai maschi con GHD ($P < 0,06$).

Nei 50 soggetti il valore medio dell'IGF-1 alla statura definitiva in SDS era di 0,1, senza differenze significative tra i soggetti con e senza deficit.

| | MASCHI GHD SI n=21 | MASCHI GHD NO n=8 | FEMMINE GHD SI n=16 | FEMMINE GHD NO n=5 | TOTALE GHD SI n=37 | TOTALE GHD NO n=13 | TOTALE n=50 |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Età al raggiungimento statura definitiva (anni) (n=46) | 15,6±1,5 | 16,1±1,3 | 15,2±1,7 | 15,8±1,5 | 15,5±1,6 | 16,0±1,3 | 15,6±1,5 |
| H SDS alla statura definitiva (n=48) | -1,5±1,0 | -1,0±1,1 | -1,5±1,2 | -1,0±1,1 | -1,5±1,1 | -1,0±1,1 | -1,4±1,1 |
| VC SDS alla statura definitiva (n=43) | -3±3,1 | -3,5±2,1 | -1,0±2,0 * | -1,5±1,4 | -2,2±2,8 | -2,5±1,9 | -2,2±2,7 |
| BMI SDS alla statura definitiva (n=48) | 1,1±1,2 | 0,3±1,6 | 0,9±1,4 | 0,3±1,7 | 1,0±1,3 | 0,3±1,5 | 0,8±1,4 |
| Delta altezza statura definitiva rispetto a TG (n=47) | -1,0±1,1 | -1,0±1,1 | -1,3±1,0 | -1,0±1,2 | -1,2±1,0 | -1,0±1,1 | -1,1±1,0 |
| Delta H statura definitiva rispetto a H alla diagnosi di GHD (n=29) | -0,3±1,0 | / | -0,1±0,6 | / | -0,2±0,8 | / | -0,2±0,8 |
| IGF-1 SDS alla statura definitiva (n=41) | 0,6±2,3 | -1,5±1,7 | 0,1±2,3 | 0,2±0,3 | 0,4±2,3 | -0,9±1,6 | 0,1±2,2 |

* $P < 0,06$

Tabella 22. Confronto dei parametri antropometrici tra i soggetti con GHD e senza GHD alla statura definitiva.

4.4.9. Analisi comparative

Per capire quali fattori fossero più rilevanti per le conseguenze endocrinologiche e la crescita di questi pazienti sono state confrontate, per i 50 pazienti giunti a statura finale, le altezze alla prima visita e quella definitiva in base a:

- Epoca di trattamento
- Protocollo di rischio oncologico
- Trattamento oncologico con radioterapia (RT)
- RT craniospinale (RTCS)
- Boost in fossa cranica posteriore (FCP)

In base all'epoca di trattamento, per esemplificare, i pazienti trattati dopo il 2010 sono stati indicati con la lettera A, quelli trattati tra il 2000 e il 2009 con la B e quelli prima del 2000 con la C.

Dal confronto tra i diversi gruppi è stato osservato che l'altezza media in SDS del gruppo C è significativamente inferiore rispetto a quella del gruppo A e B, sia alla prima visita ($P=0,008$ e $P>0,0001$) che alla statura definitiva ($P=0,02$ e $P=0,0007$).

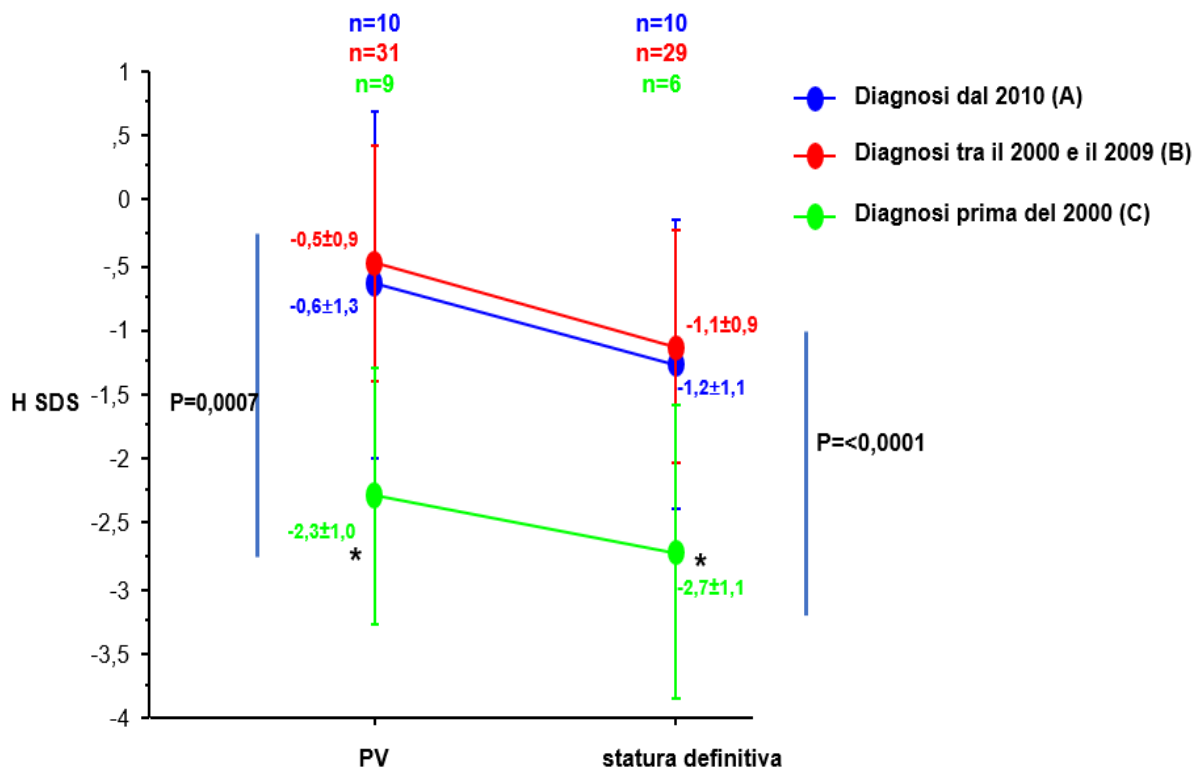


Figura 13. Statura in base all'epoca di trattamento oncologico

In base al protocollo di rischio oncologico non sono state riscontrate differenze significative.

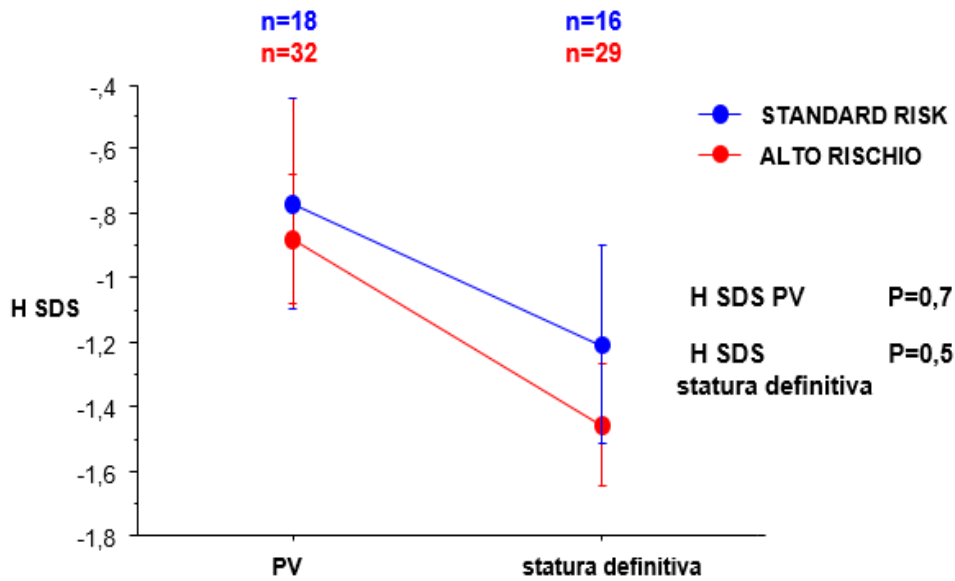


Figura 14.

Statura in base al protocollo di rischio oncologico

In base alla presenza della RT al trattamento oncologico non sono state riscontrate differenze significative, sebbene i pazienti non radiotrattati tra i 50 siano solo 2.

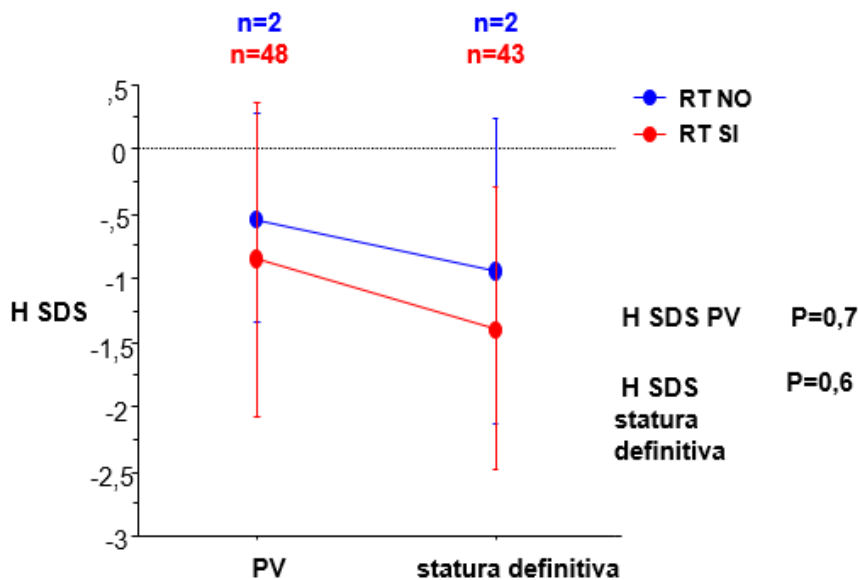


Figura 15. Statura in base alla presenza di RT.

In base alla presenza di RTCS al trattamento oncologico non sono state riscontrate differenze significative, sebbene i pazienti non radiotrattati tra i 50 siano solo 3.

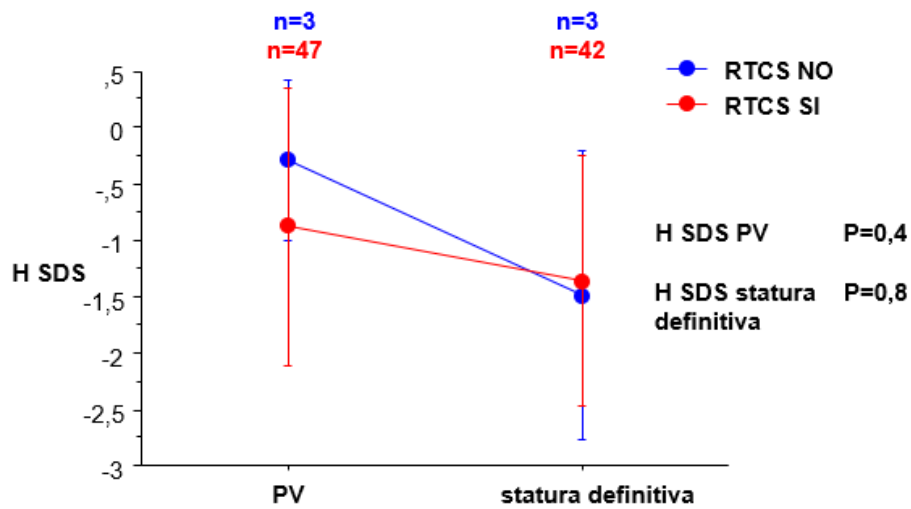


Figura 16. Statura in base alla presenza di RTCS.

In base alla presenza di una dose Boost in FCP al trattamento oncologico non sono state riscontrate differenze significative.

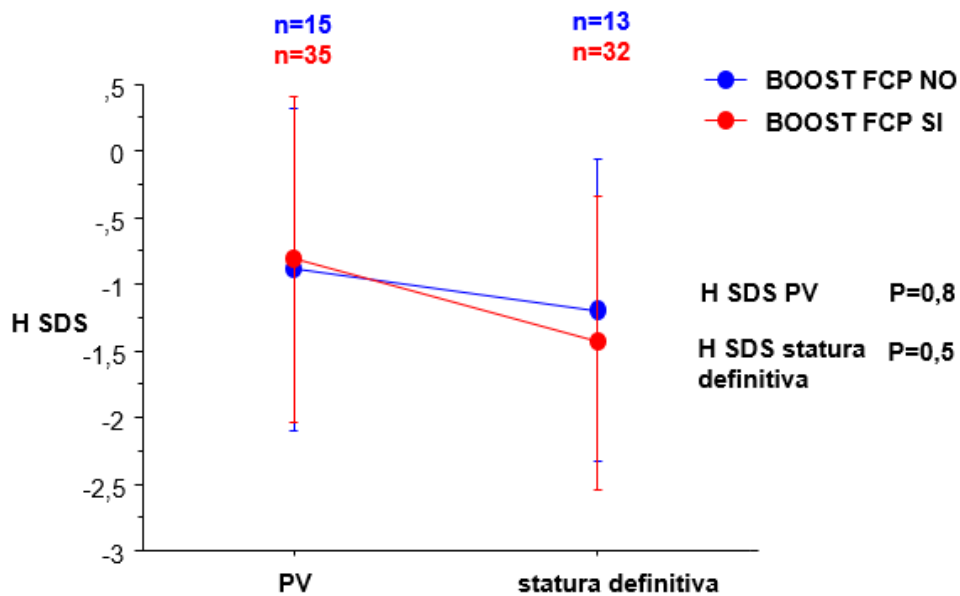


Figura 17. Statura in base alla presenza di Boost in FCP.

Successivamente sono state prese in analisi le alterazioni endocrinologiche riscontrate, tra cui il deficit dell'ormone della crescita, la pubertà precoce/anticipata e l'ipogonadismo, che potrebbero influenzare l'outcome staturale di questi pazienti.

Al fine del nostro obiettivo primario, è stato valutato l'accrescimento nella corte dei 50 pazienti che avevano raggiunto la statura definitiva ed è stato analizzato l'andamento dell'altezza tra i soggetti con GHD e non GHD, considerandola alla prima visita, alla diagnosi di GHD, all'avvio puberale e alla statura definitiva (**tabella 23**). Inoltre è stato registrato il delta altezza alla statura definitiva rispetto al TG in SDS (Δ TG).

Poiché dall'analisi dei dati non risultavano differenze significative tra maschi e femmine, sia nei soggetti con GHD che senza deficit (come mostrato in tabella 22), è stato deciso di analizzare la corte dei 50 pazienti senza distinzione di sesso.

In tutti e quattro i momenti in cui è stata valutata l'altezza media non è emersa una differenza significativa tra i soggetti con deficit rispetto a quelli senza deficit.

| | GHD SI (n=37) | GHD NO (n=13) |
|---|---------------|---------------|
| H SDS prima visita | -0,9±1,3 | -0,5±0,9 |
| H SDS diagnosi di GHD (n=29) | -1,2±1,1 | / |
| H SDS avvio puberale (n=33) | -0,7±1,0 | -0,3±1,1 |
| H SDS statura definitiva (n=45) | -1,5±1,1 | -1,0±1,1 |
| Delta TG alla statura definitiva (n=44) | -1,2±1,0 | -1,0±1,1 |

Tabella 23. Impatto terapia con ormone della crescita in soggetti con o senza GHD fino a statura definitiva

I soggetti senza deficit alla statura definitiva si discostavano dal TG di -1,0 SDS (valore medio), senza una differenza significativa dai soggetti con GHD, il cui valore medio di Δ TG era di -1,2 SDS.

Osservando l'andamento della crescita nei diversi momenti del follow-up (**Figura 18**), si nota che nel gruppo di soggetti con GHD c'è una perdita di crescita significativa tra la prima visita e le valutazioni alla diagnosi di GHD ($P=0,004$) e alla statura definitiva ($P<0,0001$); lo stesso si può osservare tra l'avvio puberale e la statura definitiva ($P<0,0001$). Al contrario vi è un aumento significativo della crescita tra la diagnosi di GHD e l'avvio puberale ($P=0,02$).

Osservando i soggetti senza deficit, una perdita di crescita significativa è presente tra la prima visita e la statura definitiva ($P=0,05$), ma soprattutto tra l'avvio puberale e il raggiungimento della statura definitiva ($P=0,02$).

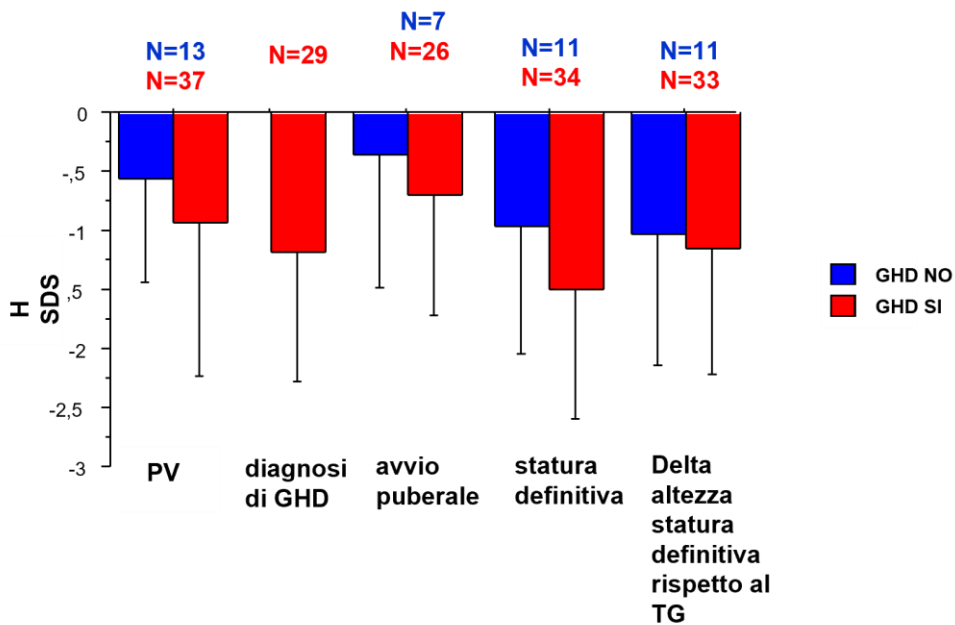


Figura 18. Impatto terapia con ormone della crescita in soggetti con o senza GHD fino a statura definitiva

Sempre nella corte dei pazienti arrivati a statura definitiva è stato valutato l'andamento dell'IGF-1 per valutare l'aderenza terapeutica e la correlazione tra statura e concentrazione sieriche di IGF-1 nei due diversi gruppi (GHD SI/GHD NO) (**figura 19**).

Dalla valutazione è stato osservato che alla prima visita vi era una differenza significativa tra le IGF-1 dei pazienti con GHD e senza deficit di GH, con un valore inferiore in modo significativo ($p=0,008$) nei soggetti con GHD; nelle restanti valutazioni non vi erano differenze significative.

Nel gruppo senza deficit di GH è stata osservata una significativa diminuzione delle concentrazioni sieriche di IGF-1 dall'avvio puberale alla statura definitiva ($P<0,04$).

Nel gruppo con deficit di GH è stato registrato in modo significativo un calo delle concentrazioni di IGF-1 dalla prima visita alla diagnosi di GHD ($P=0,04$) e un aumento dalla diagnosi di GHD all'avvio puberale ($P=0,001$), ma soprattutto dalla diagnosi di GHD alla statura definitiva ($P=0,0007$).

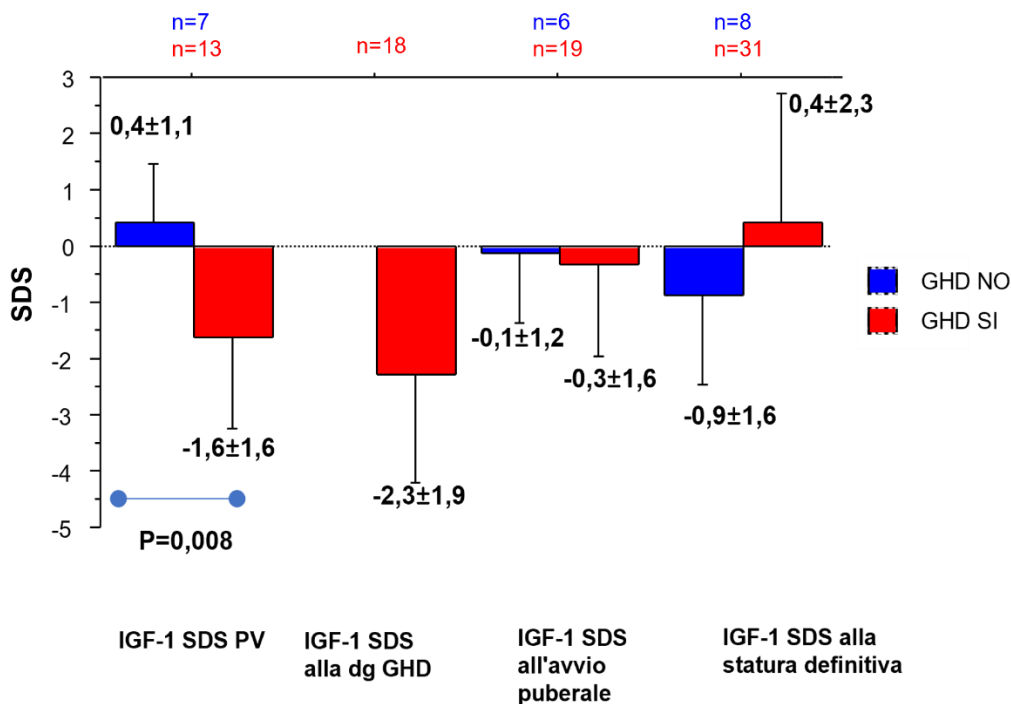


Figura 19. IGF-1 in SDS in soggetti con e senza GHD fino a statura definitiva. Aderenza alla terapia.

Come si può intuire dalle precedenti figure e come dimostrato in letteratura, il momento della pubertà influenza molto l'accrescimento.

Nella nostra corte è stato valutato come alterazioni dello sviluppo puberale possano impattare sull'outcome staturale.

In particolare sono stati analizzati soggetti con pubertà precoce/anticipata e soggetti con ipogonadismo, sebbene con la limitazione della bassa numerosità del campione.

Confrontando pazienti a statura definitiva con pregressa pubertà fisiologica, precoce o anticipata è stata osservata un'altezza inferiore nei soggetti con pubertà anticipata rispetto a quelli con pubertà fisiologica alla prima visita (P=0,09), all'avvio puberale (P=0,07) e, in modo significativo, alla valutazione della statura definitiva (P=0,05). Inoltre, pazienti con pubertà precoce, alla statura definitiva, presentavano un distacco maggiore dal target genetico rispetto a quelli con pubertà fisiologica (P=0,09, -2,1 vs -1,0 SDS) (figura 20) (tabella 24),.

| | P. ANTICIPATA | P. PRECOCE | P. FISIOLÓGICA |
|---|---------------|------------|----------------|
| H SDS prima visita | -1,7±0,7 * | -1,6±1,7 | -0,7±1,1 |
| H SDS diagnosi di GHD (n=29) | / | -1,0±1,2 | -1,2±1,1 |
| H SDS avvio puberale (n=33) | -1,7±0,1 ** | -1,2±1,7 | -0,5±0,9 |
| H SDS statura definitiva (n=45) | -2,7±0,5 *** | -2,3±1,9 | -1,2±1,0 |
| Delta TG alla statura definitiva (n=44) | -1,2±2,1 | -2,1±0,9 * | -1,0±1,0 |

*P=0,09 **P=0,07 ***P=0,05

Tabella 24. Impatto avvio puberale precoce/anticipato nei 50 pazienti con statura definitiva.

L'analisi longitudinale dell'altezza ai vari momenti ha evidenziato nei soggetti con pubertà precoce un guadagno dalla prima visita all'avvio puberale (P=0,08). Invece, nei soggetti con pubertà fisiologica, è stato osservato un significativo guadagno in altezza dalla diagnosi di GHD all'avvio puberale (P=0,004), un calo dalla prima visita alla diagnosi di GHD (P=0,002) e, rispetto alla statura definitiva, un calo dalla prima visita e dall'avvio puberale (P<0,0001 per entrambi i momenti).

Alla statura definitiva soggetti con pubertà anticipata e precoce presentavano un'altezza media rispettivamente di -2,7 e -2,3 SDS e pazienti con pubertà precoce presentavano un ΔTG di -2,1 SDS.

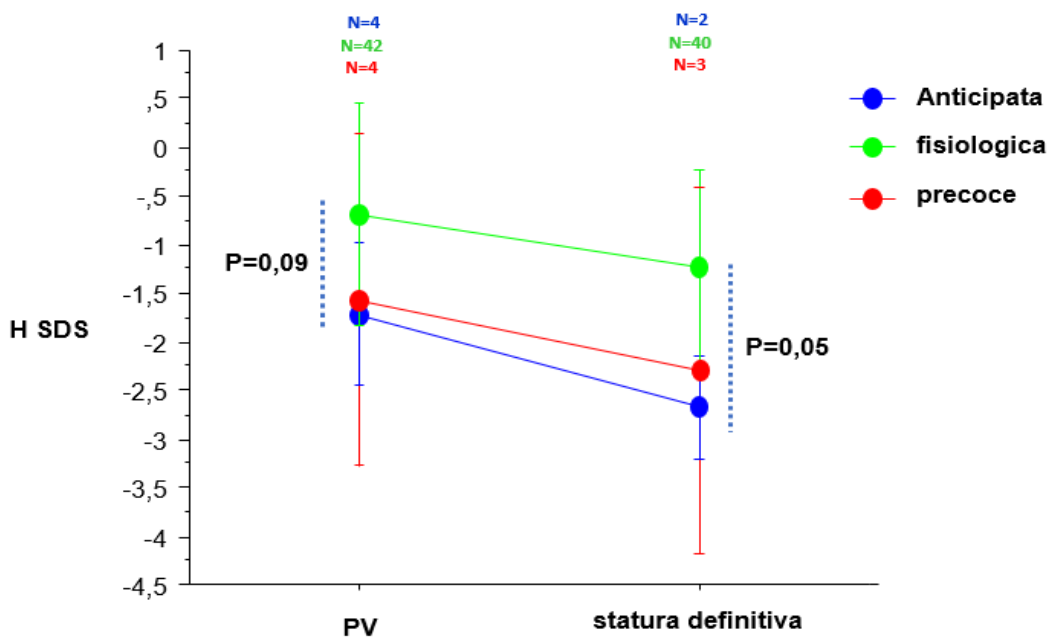


Figura 20. Impatto avvio puberale precoce/anticipato nei 50 pazienti con statura definitiva.

Valutando i pazienti giunti a statura definitiva con GHD (n=37) o senza e con o senza pubertà precoce/anticipata (**figura 21**) (**tabella 25**), si è osservata un'altezza media in SDS inferiore nei soggetti con pubertà anticipata rispetto a quelli con pubertà fisiologica all'avvio puberale e alla statura definitiva (P=0,07 in entrambi i casi).

| Pazienti con GHD valutati per: | P. ANTICIPATA | P. PRECOCE | P. FISIOLÓGICA |
|---|---------------|------------|----------------|
| H SDS prima visita | -1,4±0,5 | -2,0±1,8 | -0,8±1,3 |
| H SDS diagnosi di GHD (n=29) | / | -1,0±1,2 | -1,2±1,1 |
| H SDS avvio puberale (n=33) | -1,7±0,0 * | -1,7±2,2 | -0,5±0,9 |
| H SDS statura definitiva (n=45) | -2,7±0,5 * | -2,2±2,7 | -1,4±1,0 |
| Delta TG alla statura definitiva (n=44) | -1,2±2,1 | -2,0±1,3 | -1,1±1,0 |

* P=0,07

Tabella 25. Impatto avvio puberale precoce/anticipato su statura definitiva nei soggetti con GHD

Osservando l'andamento della crescita tra i diversi momenti del follow-up, nei soggetti con pubertà fisiologica si è registrato un calo della crescita in modo significativo dalla prima visita alla diagnosi di GHD (P=0,002) e, rispetto alla statura definitiva, dalla prima visita (P=0,0004) e dall'avvio puberale (P<0,0001). Al contrario un aumento significativo della crescita è stato osservato dalla diagnosi di GHD all'avvio puberale (P=0,004). Questi risultati sono tutti in accordo con il la tabella precedente (tabella 24).

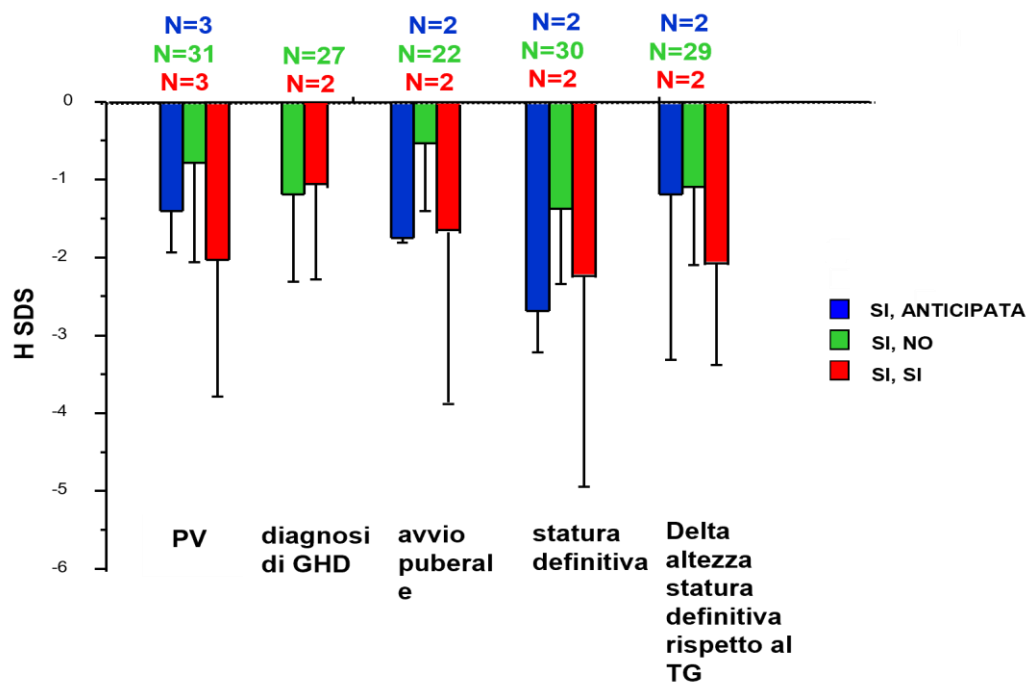


Figura 21. Impatto avvio puberale precoce/anticipato su statura definitiva nei soggetti con GHD

Data la scarsa numerosità del campione e il differente andamento delle gonadotropine nel tempo nei due sessi, per valutare meglio l’impatto dell’ipogonadismo sull’accrescimento sono stati studiati solo i soggetti femminili (n=35 femmine), dai quali sono stati esclusi le pazienti impuberi all’ultima visita (Tanner 1) (n=5), con età inferiore a 13 anni, e le pazienti perse al follow-up (n=1), in quanto non valutabili per lo sviluppo di ipogonadismo, arrivando così a una corte definitiva di n=29 femmine.

Nella nostra valutazione sono state considerate le visite più significative dello sviluppo puberale e con il campione di pazienti più numeroso.

Dall’analisi dei dati si può notare come le femmine con ipogonadismo presentino una statura definitiva peggiore rispetto alle femmine senza ipogonadismo (-1,8 vs -1,1 SDS), indipendentemente dalla presenza o meno del deficit di GH (**tabella 26**) (**figura 22**), sebbene ad ogni visita e alla statura definitiva non siano state osservate differenze significative tra l’accrescimento dei soggetti con ipogonadismo e quelli senza.

| | Ipogonadismo SI | Ipogonadismo NO | Totale |
|--|-----------------|-----------------|----------|
| H SDS prima visita | -1,0±1,2 | -0,6±1,2 | -0,7±1,2 |
| H SDS diagnosi di GHD | -1,8±1,3* | -1,0±1,3 | -1,5±1,3 |
| H SDS sospetto avvio puberale | -1,1±0,9 * | -0,3±1,0 | -0,6±1,0 |
| H SDS sei mesi prima B2/G2 | -0,9±1,0 | -0,6±0,9 | -0,7±0,9 |
| H SDS avvio puberale | -1,1±1,0 | -0,6±1,0 | -0,8±1,0 |
| H SDS sei mesi dopo B2/G2 | -1,4±0,9 | -0,8±1,1 | -0,9±1,1 |
| H SDS 1 anno prima avvio terapia sostitutiva | -1,8±1,3* | / | -1,8±1,3 |
| H SDS avvio terapia sostitutiva | -1,8±1,3* | / | -1,8±1,3 |
| H SDS statura definitiva | -1,8±1,0 | -1,1±1,2 | -1,4±1,1 |

* P<0,05

Tabella 26. Impatto ipogonadismo su accrescimento nei soggetti femminili valutabili

Nei soggetti con ipogonadismo si è registrato un calo della crescita significativo, rispetto alla prima visita, alla diagnosi di GHD (P=0,05), a 1 anno prima dell'avvio della terapia sostitutiva (P=0,05), e all'avvio della terapia sostitutiva (P=0,01); rispetto a quest'ultimo tempo è stato osservato un calo della crescita anche da 1 anno prima dell'inizio della terapia sostitutiva (P=0,08).

Con il limite di numeri diversi di pazienti ai vari tempi, è emersa anche differenza significativa tra prima visita e sospetto avvio puberale in soggetti con ipogonadismo (P= 0,04) e tra diagnosi di GHD e avvio tp estrogenica sostitutiva (P=0,03).

Nei soggetti senza ipogonadismo, rispetto alla prima visita, è stato osservato un calo della crescita in modo significativo alla diagnosi di GHD (P=0,02) e non significativo all'avvio puberale (P=0,06). Poichè solo di pochi pazienti si avevano i dati a 6 mesi prima del B2 e a 6 mesi dopo il B2, è stato riscontrato anche un calo dalla prima visita a sei mesi prima di B2 – P=0,04- e dalla prima visita a 6 mesi dopo B2 – P=0,01- in questo piccolo sottogruppo (fig 22: nell'immagine non si apprezzano le variazioni in merito a numerosità maggiori agli altri tempi.). Rispetto all'avvio sospetto della pubertà è stato visto un aumento significativo della crescita dalla diagnosi di GHD (P=0,03) e un calo significativo a sei mesi dopo Tanner B2/G2 (P=0,04). Infine, rispetto alla diagnosi di GHD è stato osservato un aumento significativo (P=0,04) della crescita rispetto a 6 mesi dopo Tanner B2/G2.

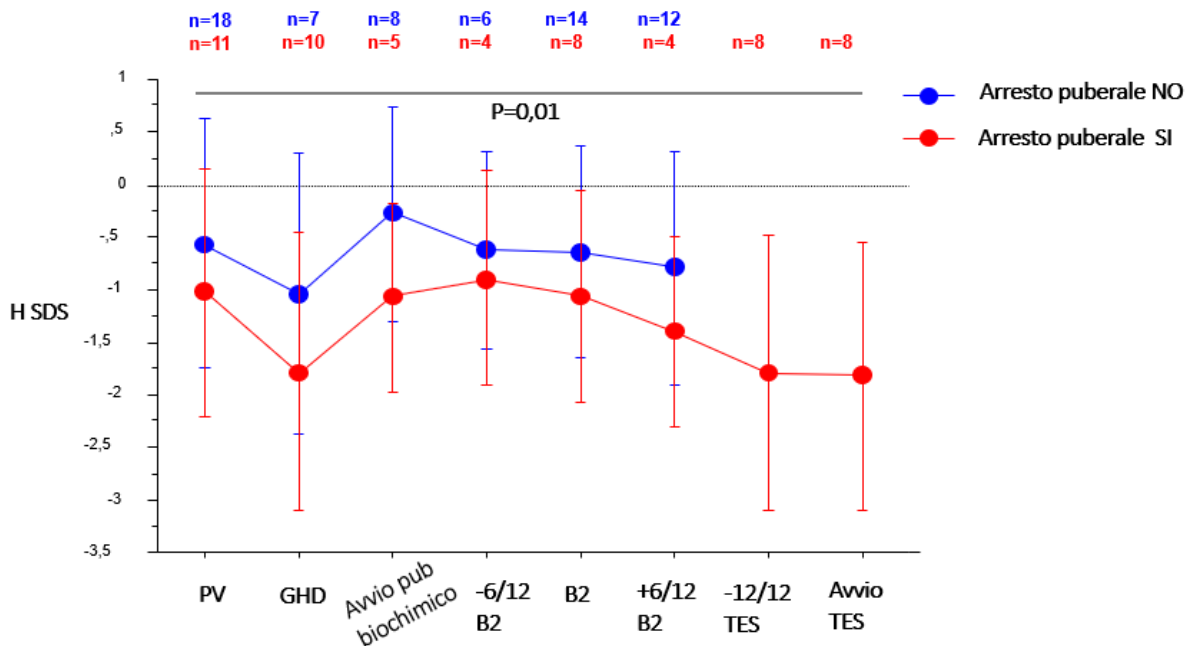


Figura 22. Impatto ipogonadismo su accrescimento nei soggetti femminili.

Dal momento che, dal punto di vista clinico, le femmine con ipogonadismo sembravano avere una crescita peggiore, è stato studiato l'andamento delle FSH, per comprendere l'andamento dello sviluppo puberale nelle femmine trattate per medulloblastoma (**Tabella 27**) (**Figura 23**).

| | Ipogonadismo SI | Ipogonadismo NO |
|--|-----------------|-----------------|
| Età alla prima visita | 9,6±3,8 | 9,1±4,2 |
| FSH prima visita (n=21) | 49,9±42,0 * | 11,4±16,0 |
| FSH alla diagnosi di GHD (n=16) | 58,7±48,1 ** | 10,0±9,6 |
| FSH sospetto avvio puberale (n=16) | 15,3±8,5 | 9,7±9,0 |
| FSH 6 mesi prima di B2 (n=10) | 50,8±41,4 | 20,4±29,0 |
| FSH avvio pubertà (B2) (n=20) | 55,0±47,1 ** | 18±17,9 |
| FSH 6 mesi dopo B2 (n=17) | 74,0±38,7 *** | 20,1±16,6 |
| FSH 1 anno prima avvio terapia sostitutiva (n=7) | 84,1±35,0 | / |
| FSH avvio terapia sostitutiva (n=8) | 80,4±30,8 | / |

*P=0,07 **P<0,02 ***P=0,0009

Tabella 27. Andamento concentrazioni sieriche di FSH in femmine trattate per medulloblastoma con o senza ipogonadismo.

Dall'analisi dei dati è emerso che il valore dell'FSH era superiore nei soggetti con ipogonadismo fin dalla prima visita (P=0,07), significativamente in particolare a partire da 6 mesi dopo l'avvio della pubertà (B2) (P=0,0009).

In particolare osservando l'andamento dell'FSH nei soggetti con ipogonadismo era presente un aumento dei valori di FSH dalla prima visita a 6 mesi dopo l'avvio della pubertà (B2) (P=0,06). Un aumento è stato osservato anche dal sospetto avvio puberale a 6 mesi dopo B2 (P=0,06), a 1 anno prima dell'avvio della terapia sostitutiva (P=0,03) e all'avvio della terapia sostitutiva (P=0,007).

Al contrario nei soggetti senza ipogonadismo c'è stato un aumento delle concentrazioni di FSH dalla prima visita all'avvio della pubertà (P=0,07) e dalla diagnosi di GHD a 6 mesi dopo l'avvio puberale (P=0,05).

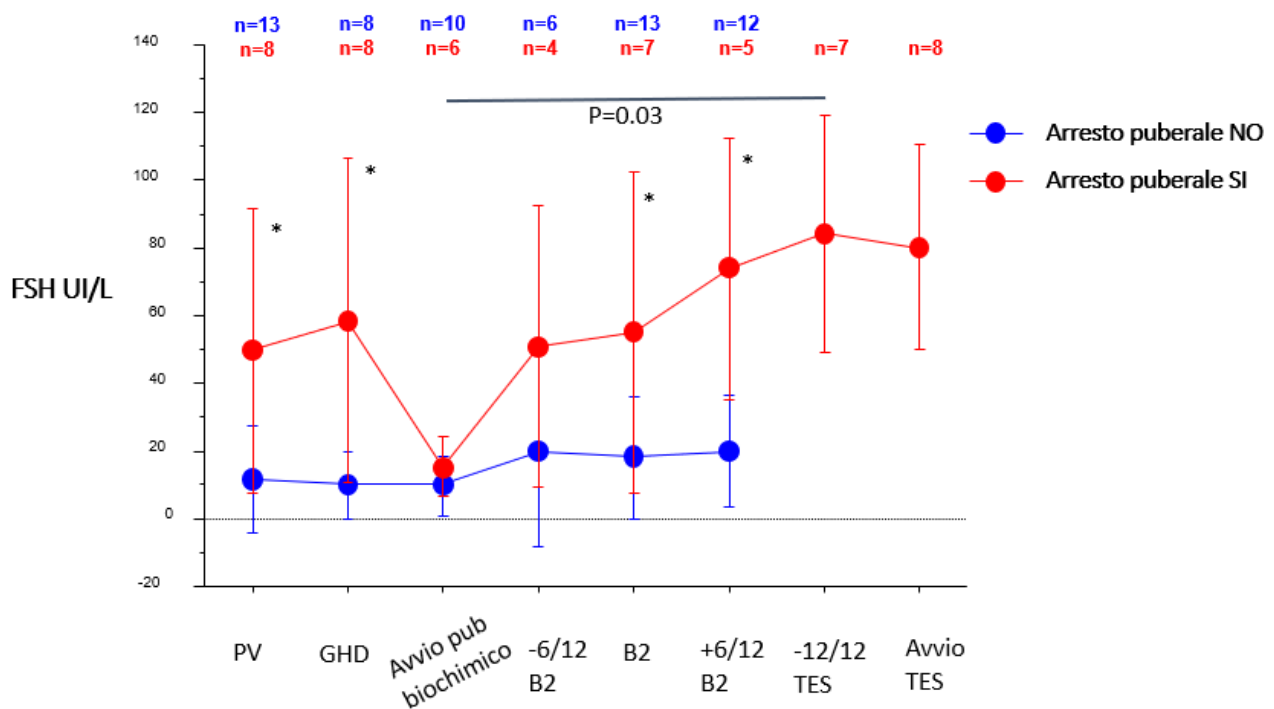


Figura 23. Andamento concentrazioni sieriche di FSH in femmine trattate per medulloblastoma

4.4.10. Parametri antropometrici e biochimici all'ultima visita

Degli 82 soggetti in studio sono stati raccolti all'ultima visita i dati di 77 pazienti (n=43 maschi e n=34 femmine) (tabella 28 e 29). 5 pazienti sono stati persi al follow-up.

All'ultima visita l'età media della corte era di 17,1 anni, senza una differenza significativa tra i due sessi.

Tra i parametri antropometrici nei maschi sono stati riscontrati valori di altezza media tendenzialmente inferiori e delta TG in SDS inferiori rispetto a quelli delle femmine (rispettivamente $P=0,08$; $P=0,03$). Tali dati non sono però definitivi, in quanto sebbene all'ultimo controllo non vi fosse differenza significativa nell'età dei 2 gruppi, vi era una differenza nello sviluppo puberale, ancora nello stadio tra 1-4 in poco meno del 50% dei M (picco accrescitivo tra 4-5) e tra 1-2 in un quarto delle F (picco accrescitivo tra 3-4).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|-----------------------|--|--|--|
| Età all'ultima visita | 17,0±6,5 | 17,2±6,4 | 17,1±6,4 |
| H SDS | -1,8±1,1* | -1,4±1,2 | -1,6±1,2 |
| BMI SDS (n=76) | 1,1±1,4 | 1,1±1,5 | 1,1±1,4 |
| Delta TG SDS (n=76) | -1,7±1,0 ** | -1,1±1,1 | -1,4±1,1 |
| Tanner (%) | Stadio 1=12 (27,9%) Stadio 2=1 (2,3%) Stadio 3=1 (2,3%) Stadio 4=6 (14%) Stadio 5=23 (53,5%) | Stadio 1=5 (14,7%) Stadio 2=3 (8,8%) Stadio 3=3 (8,8%) Stadio 4=3 (8,8%) Stadio 5=20 (58,9%) | Stadio 1=17 (22,1%) Stadio 2=4 (5,2%) Stadio 3=4 (5,2%) Stadio 4=9 (11,7%) Stadio 5=43 (55,8%) |

* $P=0,08$ ** $P=0,03$

Tabella 28. Parametri antropometrici all'ultima visita

Tra i parametri biochimici raccolti sono stati riscontrati nelle femmine valori significativamente superiori di LH ($P=0,002$) e FSH ($P=0,005$).

I valori di estradiolo/testosterone sono espressi in tabella (non confrontabili tra sessi).

| | MASCHI | FEMMINE | TOTALE |
|--------------------------------|-------------|-----------|-------------|
| IGF-1 SDS (n=70) | -1,2±2,2 | -1,1±1,4 | -1,1±1,9 |
| LH U/L (n=75) | 4,4±3,7 * | 9,0±8,4 | 6,4±6,5 |
| FSH U/L (n=75) | 7,8±6,9 ** | 17,0±19,2 | 11,9±14,4 |
| Estradiolo/testosterone (n=75) | 287,4±225,2 | 42,2±50,1 | 180,0±210,3 |

* $P=0,002$ ** $P=0,005$

Tabella 29. Parametri biochimici all'ultima visita

4.5. DISCUSSIONE

L'impiego della radioterapia craniospinale/craniale nel trattamento dei tumori cerebrali in pazienti di età pediatrica ha permesso un miglioramento della sopravvivenza di questi pazienti e un conseguente aumento del numero di soggetti sottoposti a follow-up a lungo termine per il controllo e il trattamento degli effetti collaterali derivanti dalla pregressa terapia oncologica.

Come mostrato in letteratura, il rischio di avere effetti collaterali a lungo termine è maggiore quando è elevata la dose di radioterapia diretta a livello cerebrale e sull'asse ipotalamo-ipofisi, sebbene già a basse dosi (18 Gy) sia possibile riscontrare deficit endocrini. Inoltre tra i fattori di rischio associati a questi disordini vi sono anche la giovane età al momento del trattamento oncologico, l'utilizzo della CT (fattore di rischio per danno sulle gonadi e sul metabolismo osseo/cartilagineo) e il follow-up avanzato, quindi la distanza temporale dal termine del trattamento oncologico.

Tra i soggetti sottoposti al follow-up a lungo termine successivo alla terapia tumorale, anche i pazienti con pregresso medulloblastoma, trattati soprattutto con RT, mostrano un'alta prevalenza di disordini endocrini e in particolare una bassa statura multifattoriale.

➤ **Accrescimento e statura definitiva**

Nei pazienti trattati per medulloblastoma in età pediatrica lo scarso accrescimento è causato principalmente dal danno diretto sulla colonna vertebrale, generato dalla radioterapia craniospinale, e dal deficit di GH, più frequente endocrinopatia conseguente al trattamento radiante per neoplasie cerebrali, sebbene anche altre endocrinopatie possano incidere sull'outcome staturale.

Sebbene in letteratura sia ben dimostrata l'influenza che il trattamento oncologico, in particolare radioterapia craniospinale e craniale, abbia sulla statura definitiva, dal nostro studio non emergevano differenze significative tra le stature dei soggetti sottoposti e non sottoposti a RTCS; lo stesso valeva per la dose di Boost in FCP e per il tipo di protocollo di rischio oncologico utilizzato.

La sola differenza riscontrata nel gruppo valutato a statura definitiva ha mostrato l'impatto dell'epoca di trattamento: pazienti trattati prima del 2000 risultavano significativamente più bassi rispetto a quelli trattati dopo, sia alla prima visita che alla statura definitiva. Questa differenza potrebbe essere giustificata dal miglioramento nella diagnosi di endocrinopatie influenti sull'outcome staturale e dal miglioramento dei trattamenti oncologici che mirano sempre di più a diminuire gli effetti collaterali sui tessuti sani di questi pazienti.

Statura e difetto di ormone della crescita nella corte di Medulloblastomi.

Per quanto riguarda l'obiettivo primario, in questo studio retrospettivo è stato valutato longitudinalmente l'accrescimento fino alla statura definitiva di 82 soggetti con o senza GHD secondario al trattamento oncologico, analizzando l'impatto della terapia sostitutiva con GH sulla crescita nei soggetti con il deficit.

Ben il 61% della corte presentava GHD (47/77 di cui si possiede follow-up) che è stato sostituito in tutti eccetto in 2 pazienti (dati clinici fisiologici e recidiva di malattia) con terapia con GH per una durata media di 4,8 anni, iniziata ad una età media di 10,8 anni e a distanza di circa 3,4 anni dalla fine del trattamento oncologico. Emerge un elemento importante nello scenario della diagnosi di difetto di GH in questa corte oncologica rispetto ad altre con danni ipotalamo-ipofisari maggiori e più precoci, ad esempio craniofaringioma, germinomi: ovvero la diagnosi risulta complessivamente tardiva, quando già una quota elevata di soggetti ha avviato la pubertà o si trova alla sua soglia potenziale. Tale diagnosi "tardiva", dopo circa 4 anni dallo stop della RT, rappresenta un fattore di rischio intrinseco di mancata ottimizzazione dell'endpoint staturale in questa corte.

Dato interessante, ben il 65% (50/77) della corte totale ha raggiunto statura definitiva ad una età media di 15,6 anni. Tra questi, il 74% (37/50) presentavano GHD e sono stati trattati con GH in media per 4,8 anni ad una dose media di 0,026 mg/kg/die. La loro statura definitiva media è risultata di -1,5 SDS, più bassa rispetto al TG (-1,2 SDS) anche se non in modo francamente patologico (criterio AIFA nota 039 stabilisce la soglia di -1,5 SDS dal TG) e senza mostrare differenze significative rispetto alla statura definitiva dei soggetti senza deficit (-1,0 SDS). Nonostante questo, i soggetti con GHD rimanevano comunque più bassi rispetto a quelli non GHD (scarto di 0,5 SDS).

Seppur con il limite di un campione poco numeroso, possiamo quindi dire che la terapia sostitutiva con GH abbia consentito ai pazienti con deficit dell'ormone di non perdere più dei soggetti radio-trattati che non abbiano sviluppato il deficit, quindi si conferma il pensiero diffuso che la terapia con GH servirebbe a stabilizzare e a non far peggiorare ulteriormente la crescita di questa categoria di pazienti.

A conferma di un'adeguata compliance terapeutica, e contro l'ipotesi di una statura non ottimizzata da un trattamento con GH non adeguato, era l'andamento delle concentrazioni sieriche di IGF-1 a partire dalla diagnosi di GHD. Infatti, nel gruppo con GHD, si registrava un loro aumento significativo a partire dalla diagnosi e dal trattamento del deficit (-2,3 SDS) fino alla statura definitiva (0,4 SDS). E' da ricordare che in questi pazienti oncologici si mantengono convenzionalmente livelli di IGF-1 sotto le +2 SDS per motivi di safety; il monitoraggio è quindi regolare ogni 6 mesi e le dosi di GH vengono variate in modo da mantenere i valori di IGF-1 stabili. Non è noto se dosaggi di GH maggiori e IGF-1 mantenute mediamente più alte, ad esempio attorno a +1,5-2 SDS, o altro cut-off

al momento non disponibile, potrebbero migliorare l'outcome staturale senza aumentare il rischio di nuova neoplasia/recidiva.

La conferma di una similitudine di andamento accrescitivo tra soggetti con e senza GHD, e quindi a sostegno dell'ipotesi che il GH potrebbe semplicemente stabilizzare la crescita nei soggetti con MB e GHD, i due gruppi mostravano un calo significativo della crescita dalla prima visita a statura definitiva, che si verificava in modo sovrapponibile sia nei soggetti con GHD (0,6 SDS - $P < 0,0001$) che in quelli senza deficit (0,5 SDS - $P = 0,05$); contrariamente a quanto accade in soggetti normali, quando alla pubertà si attua lo spurt puberale e si registra quindi o una regolare crescita sul proprio centile, oppure addirittura un guadagno staturale, abbiamo verificato anche un calo significativo dalla pubertà fino a statura definitiva in modo analogo nei 2 gruppi (calo con GHD 0,8 SDS - $P < 0,0001$; non GHD 0,7 SDS - $P = 0,02$).

Da ciò si può ipotizzare che, oltre al deficit di GH, altri fattori contribuiscano a un peggior outcome staturale nei soggetti trattati per medulloblastoma. Infatti, come dimostrato in letteratura, non si devono trascurare gli effetti causati anche dalla radioterapia cranio-spinale (CSRT), che peggiora l'accrescimento a seguito del danno vertebrale generato dalle radiazioni, indipendentemente dalla presenza di un deficit del GH con una perdita variabile tra 4-12 cm a seconda dell'età di irradiazione. A riprova tuttavia dell'effetto positivo del GH, in soggetti con GHD era evidente un aumento significativo della crescita dalla diagnosi di GHD all'avvio puberale, con un recupero di 0,5 SDS ($P = 0,02$); l'aumento potrebbe essere giustificato dal fisiologico spurt puberale, da un'adeguata compliance alla terapia sostitutiva con il GH e la maggior sensibilità alla terapia nel periodo peri-puberale.

➤ **Accrescimento e timing puberale**

Lo sviluppo puberale condiziona l'accrescimento sia nel soggetto normale e ancora più in quello malato; ancor più se il soggetto malato presentano ritardo puberale, suo arresto o mancato avvio. In pazienti trattati per medulloblastoma in età pediatrica è frequente riscontrare un'alterazione del timing puberale, in particolare a causa di un aumentato rischio di pubertà precoce prima e ipogonadismo ipergonadotropo dopo.

Nella nostra corte sono stati analizzati soggetti con pubertà precoce/anticipata e soggetti con ipogonadismo, sebbene con la limitazione della bassa numerosità del campione. Tali condizioni sono state riscontrate rispettivamente nel 13% e 20% della corte intera e nel 9% e 38% delle femmine.

Valutando l'impatto della pubertà precoce/anticipata sulla crescita è stata osservata un'altezza inferiore nei soggetti con pubertà anticipata, rispetto a quelli con pubertà fisiologica, alla prima visita ($P=0,09$), all'avvio puberale ($P=0,07$) e, in modo significativo, alla valutazione della statura definitiva ($P=0,05$). 7 pazienti con PP avevano anche GHD.

Alla statura definitiva soggetti con pubertà anticipata e precoce presentavano infatti un'altezza media rispettivamente di $-2,7$ e $-2,3$ SDS e pazienti con pubertà precoce presentavano un ΔTG di $-2,1$; un distacco maggiore dal target genetico rispetto a quello dei soggetti con pubertà fisiologica ($P=0,09$, $-2,1$ vs $-1,0$ SDS).

Inoltre, l'andamento dell'altezza media nei soggetti con pubertà anticipata alle diverse valutazioni dimostrava, in questi soggetti, un peggior accrescimento rispetto a quello nei soggetti con pubertà fisiologica, dimostrazione ulteriore di come la pubertà sia rilevante nella crescita anche quando ai limiti della definizione patologica: spesso, infatti, soggetti con solo anticipo (avvio in prossimità degli 8 e dei 9 anni rispettivamente in F e M) vengono solo osservati, poiché non è indicata una trp bloccante con analoghi del GnRH in assenza dei criteri per pubertà precoce.

Un risultato simile è stato ottenuto studiando l'impatto sull'outcome staturale di pubertà precoce/anticipata in concomitanza di GHD.

Nei soggetti con GHD si è potuto osservare come la statura definitiva, in presenza di una pubertà precoce o anticipata, risulti patologica ($-2,2$ e $-2,7$ SDS) rispetto a soggetti con pubertà fisiologica ($-1,4$ SDS). Inoltre, come visto nello studio precedente, nei pazienti con pubertà precoce si è registrato un ΔTG patologico ($-2,0 \pm 1,3$ SDS) e in quelli con pubertà anticipata si è osservata un'altezza inferiore sia all'avvio puberale che alla statura definitiva rispetto a quelli con pubertà fisiologica ($P=0,07$).

Con il limite di numeri piccoli, si può dedurre quindi che, indipendentemente dalla presenza di GHD, soggetti con pubertà precoce/anticipata raggiungevano una statura finale patologica e quelli con pubertà precoce presentavano un ΔTG patologico significativamente peggiore rispetto a quello dei pazienti con pubertà fisiologica.

Il nostro risultato sembra essere in linea con quanto mostrava lo studio di Xu et al., ovvero soggetti con GHD e PP/anticipata raggiungevano una statura peggiore ($-2,2 \pm 0,7$) rispetto a soggetti con solo GHD ($-1,7 \pm 0,8$), sebbene non si dimostrassero differenze significative tra i due gruppi.

D'altro canto, durante il follow-up, anche i soggetti con pubertà fisiologica mostravano un calo della crescita in modo significativo soprattutto dalla prima visita alla statura definitiva ($0,6$ SDS).

Quindi si può comprendere che, nonostante il timing puberale anticipato sia rilevante e di impatto negativo per la crescita in soggetti con MB, nei pazienti con pubertà fisiologica l'accrescimento sia comunque compromesso in modo significativo a causa del deficit di GH.

Per quanto riguarda l'impatto della controparte della pubertà precoce, ovvero dell'ipogonadismo sulla crescita nella corte femminile, si è visto che la statura definitiva era inferiore nelle pazienti con ipogonadismo rispetto a quelle senza (-1,8 vs -1,1 SDS), indipendentemente dalla presenza o meno di un deficit di GH. Nonostante questo, seppur limitati dal basso numero di pazienti, l'analisi statistica non sembrava mostrare differenze significative nella statura definitiva dei due gruppi.

In particolare pazienti con ipogonadismo mostravano un calo significativo dalla prima visita a 1 anno prima dell'avvio della terapia sostitutiva (che coincide con il momento in cui "inizierebbe" il follow-up per ipogonadismo/arresto puberale, definito come la stabilità del Tanner per 12 mesi consecutivi di osservazione) e all'avvio della terapia sostitutiva.

Dai risultati si può dedurre come la statura definitiva nelle femmine trattate per medulloblastoma risultava peggiore nelle ipogonadiche, indipendentemente dalla presenza di altre endocrinopatie e l'avvio di una terapia sostitutiva estrogenica. Nonostante questo, anche femmine con progressione puberale regolare risultavano penalizzate, a ulteriore conferma della multifattorialità della bassa statura in tali soggetti.

Poiché è risultato evidente un ritardo di avvio del trattamento estrogenico sostitutivo per quanto concerne l'endpoint staturale, con uno scarsissimo guadagno staturale registrato tra inizio del trattamento e statura definitiva, si è voluto indagare l'andamento dell'FSH, unico potenziale marcatore di aiuto al di là della clinica: nella stessa corte femminile si è visto che il valore dell'FSH era altamente superiore fin dalla prima visita nei soggetti con ipogonadismo rispetto alle pazienti senza e che rimaneva persistentemente elevato salvo una deflessione al momento dell'avvio puberale documentato clinicamente, quando forse una spontanea elevazione estrogenica spontanea spegne momentaneamente lo stimolo ipotalamo-ipofisario. Tale deflessione è risultata tuttavia di brevissima durata, e già non più documentata dopo soli 6 mesi dalla registrazione del B2.

Dai risultati si comprende come nelle femmine trattate per medulloblastoma sarebbe fondamentale, già dalla prima visita, controllare le concentrazioni sieriche di FSH che, se mantenute persistentemente elevate, potrebbero indurre il clinico ad avviare in modo tempestivo un'adeguata terapia sostitutiva, prima dei "canonici 12 mesi di attesa" che regolarmente si attendono nelle femmine sane o comunque con un sospetto ipogonadismo ipergonadotropo non affetto però da medulloblastoma. .

Dal nostro studio nasce quindi un'ipotesi di lavoro, mediante studio randomizzato se possibile, a partenza dall'andamento dei livelli FSH monitorati già dalla diagnosi del tumore, mediamente effettuata all'età di 6,3 anni nella nostra corte. La ripartizione di soggetti in base a valori di FSH > 10 U/L (cut-off per sd di Turner) o > 25 U/L (cut-off per POI dopo menarca) potrebbe definire categorie di rischio futuro di arresto puberale da trattare con trp estrogenica sostitutiva già a partire dagli 11-12

anni e non attendendo i 13 anni come avvenuto nella nostra corte (e come da indicazione nelle corti sane). Idealmente il tracciamento dell'FSH potrebbe essere condotto dai 9 anni con dosaggi ogni 4 mesi e non 6 mesi in modo da seguire in modo più attento le pazienti sospette per ipogonadismo e poter intervenire in modo tempestivo al fine ultimo di migliorare l'outcome staturale e potenzialmente anche altri outcomes associati all'estrogenizzazione, ad esempio salute cardiovascolare e massa ossea.

Limiti dello studio

I limiti di questo studio sono rappresentati principalmente dal basso numero di pazienti all'interno della coorte che non abbia fatto RT, impedendo così un confronto tra gruppi al fine di valutare in maniera più significativa la crescita di questi pazienti indipendentemente da un fattore di rischio elevato noto. Aneddoticamente, i pochi soggetti (11) non trattati risultavano anche ipostaturali (altezza media di -1,0 SDS).

Inoltre vi è l'impossibilità di valutare il reale ruolo della terapia con GH nei pazienti con il deficit poiché non vi è un gruppo di controllo con GHD non trattato col quale si possa fare un confronto. Infine la valutazione del ruolo dell'ipogonadismo o della pubertà precoce/anticipata è stata limitata nella sua significatività dalla scarsa numerosità del campione.

Punti di forza

Il nostro studio analizza una coorte mediamente vasta di medulloblastomi, anche più numerosa di altri studi presenti in letteratura, considerando numerose variabili e comparazioni tra gruppi. Rispetto ad altri studi, i pazienti della nostra coorte sono stati valutati longitudinalmente nel corso di un lungo follow-up (8 anni) ed è stato possibile analizzare differenze tra soggetti con e senza GHD, tra pazienti con e senza pubertà precoce/anticipata, ma soprattutto valutare l'impatto dell'ipogonadismo sull'accrescimento nelle femmine ed evidenziare l'andamento dei livelli di FSH a brevi intervalli rilevanti.

Prospettive

Prospettive per la gestione di questi pazienti sono:

- Porre attenzione alla diagnosi precoce del GHD, in particolare nei pazienti ancora impuberi.

- Monitorare attivamente i pazienti in trattamento con GH durante la pubertà che si è rilevata essere un momento critico per la crescita: eventuale aumento delle dosi di GH nell'ambito di criteri di safety oncologica.
- Valutare la possibilità di trattare condizioni di pubertà anticipata al fine di bloccarla, in modo da aumentare la finestra temporale di responsività scheletrica alla terapia con GH.
- Valutare attentamente l'andamento dell'ormone FSH come fattore predittivo di un possibile ipogonadismo/pubertà ritardata, non solo nelle femmine, ma anche nei maschi.
- Identificare valori di CUT-Off di FSH personalizzati per tale corte di pazienti, estendibile ad altre corte di pazienti oncologiche a rischio di ipogonadismo ipergonadotropo

4.6. CONCLUSIONI

Nonostante negli anni il miglioramento nella diagnosi e nel trattamento di questi pazienti abbia condotto a un miglior outcome staturale, nei pazienti con medulloblastoma e GHD secondario, la terapia ormonale consente di raggiungere una statura definitiva simile a quella raggiunta dai pazienti privi del deficit. La statura finale nei soggetti con GHD si presentava nei limiti inferiori della norma per età, sesso e TG, indipendentemente da fattori iatrogeni e disordini endocrini.

L'andamento delle altezze alle diverse valutazioni mostrava un guadagno di crescita nei soggetti con GHD soprattutto nei mesi subito precedenti all'avvio puberale; questo testimonia come la pubertà sia un momento critico per questi pazienti.

Sebbene in soggetti con pubertà precoce/anticipata o ipogonadismo la statura risultava peggiore rispetto a soggetti con pubertà fisiologica, anche in questo caso non si osservavano differenze significative tra i gruppi.

Occorrerà pertanto valutare se un trattamento con GH avviato più precocemente e durante lo sviluppo puberale potranno migliorare l'endpoint staturale, se un controllo a intervalli brevi strategici delle FSH permetterà una diagnosi e un trattamento tempestivo di ipogonadismo e se una diagnosi e un trattamento tempestivo di pubertà precoce/anticipata permetterà di guadagnare più tempo perché possa esserci una maggior sensibilità al trattamento con GH; in entrambi i casi l'obiettivo è il miglioramento della statura finale di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Apr;64(2):83–103.
2. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec;23(12):2716–2736.
3. Ranger A. The epidemiology of paediatric brain cancer — descriptive epidemiology and risk factors. In: Lichtor T, editor. *Clinical Management and Evolving Novel Therapeutic Strategies for Patients with Brain Tumors*. InTech; 2013.
4. Jacques G, Cormac O. Central nervous system tumors. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:931–958.
5. Clement SC, Schouten-van Meeteren AYN, Boot AM, Claahsen-van der Grinten HL, Granzen B, Sen Han K, et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: A nationwide, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 20;34(36):4362–4370.
6. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2018 Aug;36(3):533–556.
7. Cassia G de SE, Alves CAPF, Taranath A, López NS, Oztekin O, Gonçalves FG, et al. Childhood Medulloblastoma Revisited. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Dec;27(6):479–502.
8. Thorp NJ, Taylor RE. Management of central nervous system tumours in children. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Jul;26(7):438–445.
9. Packer RJ, Macdonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010 Feb;24(1):87–108.
10. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1457–1467.
11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803–820.
12. Pollack IF. Brain tumors in children. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1500–1507.
13. Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010 Jan;20(1):58–66.
14. Ullrich NJ, Pomeroy SL. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin*. 2003 Nov;21(4):897–913.
15. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol*. 1999 Jul;1(3):232–250.
16. Vézina L-G. Imaging of central nervous system tumors in children: advances and limitations. *J Child Neurol*. 2008 Oct;23(10):1128–1135.
17. Gottardo NG, Gajjar A. Current therapy for medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol*. 2006 Jul;8(4):319–334.

18. Kellie SJ. Chemotherapy of central nervous system tumours in infants. *Childs Nerv Syst.* 1999 Oct;15(10):592–612.
19. Yoon JH, Park KD, Kang HJ, Kim H, Lee JW, Kim S-K, et al. Treatment of pediatric average-risk medulloblastoma using craniospinal irradiation less than 2500 cGy and chemotherapy: single center experience in Korea. *World J Pediatr.* 2017 Aug;13(4):367–373.
20. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg.* 1994 Nov;81(5):690–698.
21. Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol.* 2009 Nov;24(11):1455–1463.
22. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2761–2784.
23. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004 Dec;11(4):589–602.
24. Helseth E, Due-Tønnessen B, Wesenberg F, Lote K, Lundar T. Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0-19 years): survival and performance. *Childs Nerv Syst.* 1999 Sep;15(9):451–5; discussion 456.
25. Bereket A. Endocrinologic consequences of pediatric posterior fossa tumours. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015 Dec;7(4):253–259.
26. Hidalgo MG, Calvo MTM, Blanco LF, Castaño CV, Moreno GAM, Argente J. Endocrinological outcome in children and adolescents survivors of central nervous system tumours after a 5 year follow-up. *Anales de Pediatría (English Edition).* 2014 Jun;80(6):357–364.
27. Ogilvy-Stuart, Shalet. Growth and puberty after growth hormone.
28. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, et al. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2854–2862.
29. Rappaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res.* 1989 Jun;25(6):561–567.
30. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood cancer treatments and associated endocrine late effects: A concise guide for the pediatric endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):74–82.
31. Sfeir JG, Kittah NEN, Tamhane SU, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. Diagnosis of GH deficiency as a late effect of radiotherapy in survivors of childhood cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2785–2793.
32. Chemaitilly W, Merchant TE, Li Z, Barnes N, Armstrong GT, Ness KK, et al. Central precocious puberty following the diagnosis and treatment of paediatric cancer and central nervous system tumours: presentation and long-term outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar;84(3):361–371.

33. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011 Mar 6;2011:184502.
34. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jun;78(6):1282–1286.
35. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;16(1):91–103.
36. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm IGF Res*. 2004 Jun;14 Suppl A:S118–24.
37. Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G, Bours D, Zucker JM, Zerah M, et al. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J Neurooncol*. 2009 Nov;95(2):271–279.
38. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ, D'Angio GJ, Goldwein JW, Willi SM, et al. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer*. 1992 Oct 1;70(7):2013–2017.
39. Uday S, Murray RD, Picton S, Chumas P, Raju M, Chandwani M, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Nov;83(5):663–670.
40. Brown IH, Lee TJ, Eden OB, Bullimore JA, Savage DC. Growth and endocrine function after treatment for medulloblastoma. *Arch Dis Child*. 1983 Sep;58(9):722–727.
41. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, Czernichow P, Zucker JM, Bataini P, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Feb;68(2):346–351.
42. Xu W, Janss A, Packer RJ, Phillips P, Goldwein J, Moshang T. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro Oncol*. 2004 Apr;6(2):113–118.
43. Chae HW, Park YS, Kim DS, Kwon AR, Kim H-S, Kim DH. Final height and insulin-like growth factor-1 in children with medulloblastoma treated with growth hormone. *Childs Nerv Syst*. 2013 Oct;29(10):1859–1863.
44. Marx M, Schoof E, Grabenbauer GG, Beck JD, Doerr HG. Effects of puberty on bone age maturation in a girl after medulloblastoma therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1999 May;12(2):62–66.
45. Xu W, Janss A, Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4677–4681.
46. DeWire M, Green DM, Sklar CA, Merchant TE, Wallace D, Lin T, et al. Pubertal development and primary ovarian insufficiency in female survivors of embryonal brain tumors following risk-adapted craniospinal irradiation and adjuvant chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):329–334.
47. Hidalgo Santos AD, de Mingo Alemany MDC, Moreno Macián F, León Cariñena S, Collado Ballesteros E, Cañete Nieto A. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr*. 2019 Dec;90(6):598–605.

48. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3990–3993.
49. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 1998 Apr;19(2):203–223.
50. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016 Jan;101(1):96–100.
51. Seth J, Ellis A, Al-Sadie R. Serum growth hormone measurements in clinical practice: An audit of performance from the UK National External Quality Assessment scheme. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 1:13–19.
52. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep;171(3):389–397.
53. Weinzimer SA, Homan SA, Ferry RJ, Moshang T. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Sep;51(3):339–345.
54. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, 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;86(6):361–397.
55. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009 May 2;1(4):164–174.
56. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun;33(3):101262.
57. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 10;33(5):492–500.
58. Gan H-W, Phipps K, Aquilina K, Gaze MN, Hayward R, Spoudeas HA. Neuroendocrine morbidity after pediatric optic gliomas: A longitudinal analysis of 166 children over 30 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3787–3799.
59. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, Kun LE, Chow EJ, Stovall M, et al. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2009 Jun 1;115(11):2562–2570.
60. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):265–274.
61. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr.* 2011 Sep;159(3):490–495.

62. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):295–299.
63. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Dec 31;18(4):196–201.
64. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3539–3544.
65. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):40–46.

RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questi sei anni di studio è necessario ringraziare chi mi ha supportato e sopportato in tutto questo tempo.

Il primo ringraziamento va alla mia famiglia che mi ha sempre sostenuto, nonostante le difficoltà, e ha sempre creduto in me, anche quando ero la prima a non farlo.

Grazie a mia madre, che, nonostante all'inizio fosse preoccupata che io iniziassi un percorso di studi come medicina, è sempre stata la prima ad avere un pensiero per me quando avevo un esame ed è sempre stata accanto a me, anche per le richieste più estreme. Mi ricorderò sempre la volta in cui una notte, precedente a un esame, per non lasciarmi sola a studiare, rimase sveglia tutta la notte con me.

Grazie mio padre, che da sempre è stato un mio grande sostenitore e ha sempre cercato di farmi mantenere la calma davanti alle difficoltà.

Grazie a mia sorella e mio fratello, che sono sempre stati in silenzio vicino a me, sostenendomi, senza farmi sentire il peso della mia assenza causata dallo studio. Grazie, perché adesso che ho terminato questo percorso voi siete comunque qui, vicino a me.

Grazie ai miei zii perché hanno sempre avuto un pensiero per me quando avevo un esame, come a dirmi "ti sosteniamo sempre".

Grazie alle mie amiche e ai miei amici, che hanno sopportato i miei scleri e le mie assenze quando ero sommersa dallo studio.

A Giorgia, che, anche se non glielo dico abbastanza, rimane una delle mie certezze, nonostante la mia poca presenza. Sembra una cosa banale, ma mi ha dato tanta sicurezza.

A Vittoria, che ha sempre cercato di tenere la mia parte "sociale" attiva e ha portato alle mie giornate più spensieratezza e una boccata d'aria fresca quando ero preoccupata per qualche esame o quando semplicemente ero troppo pensierosa.

A Nina, che, nonostante le distanze, è l'amica che ho sentito più vicina in questi ultimi mesi. Grazie dei pomeriggi di studio insieme in videocchiamata, dei film serali, degli sfoghi e dell'empatia che mi hai sempre mostrato, mi hai fatto sentire compresa.

A Virginia e a Cippi, che sono state le mie strette compagne di "viaggio" soprattutto negli ultimi due anni. Alle serate insieme, agli scleri per gli esami, alle nostre confidenze e al loro modo di farmi sentire così importante. Ringrazio l'università perché mi ha fatto conoscere persone come voi, voi che continuerete a far parte della mia vita e continuerete a riempirla di emozioni e risate e.... anche un po' di vino ahahahah.

Ai miei coinquilini, Francesca, Gas, Vale, Flalla e Alessio. Sono stati per me come una famiglia, anche quando la mia era distante.

Ai miei amici dell'università, non farò i nomi perché troppi, ma voi sapete. Senza di voi non sarebbe stato lo stesso percorso, quindi grazie.

Infine vorrei ringraziare la Prof.ssa Di Iorgi, che mi ha seguito in quest'ultimo anno e che mi ha insegnato ad essere curiosa e ad acquisire un'autonomia e delle competenze che i libri non insegnano.

Termino dedicando questa tesi a mio zio Enzo.

Nonostante, solo adesso, io comprenda il motivo per cui sconsigliasse di fare medicina – non sono stati anni di studio leggero -, mi sento di dire che non potevamo scegliere lavoro più bello di questo.