

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E

CHIRURGIA



**DIFETTO DI ORMONE DELLA CRESCITA ED ESITI
ANTROPOMETRICI IN UN'AMPIA CORTE
MULTICENTRICA ITALIANA DI PAZIENTI PEDIATRICI
IN PREGRESSO CRANIOFARINGIOMA**

Relatrice: Chiar.ma Prof.ssa Natascia Di Iorgi

Candidata: Sara Bayat

Anno accademico: 2021/2022

I CRANIOFARINGIOMI

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	4
1.1. EPIDEMIOLOGIA	4
1.2. ISTOLOGIA ED ALTERAZIONI GENETICHE.....	5
1.3. PRESENTAZIONE CLINICA	6
1.4. DIAGNOSI E STADIAZIONE TOPOGRAFICA	7
1.5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	9
1.6. TRATTAMENTI TERAPEUTICI	10
1.7. SEQUELE NEI PAZIENTI CON CRANIOFARINGIOMI	12
1.7.1. DISTURBI ENDOCRINI.....	13
1.7.1.1. IPOPIUITARISMO	13
1.7.1.2. DEFICIT DI GH.....	14
1.7.1.3. IPOGONADISMO	29
1.7.1.4. IPOTIROIDISMO CENTRALE	31
1.7.1.5. DEFICIT DI ACTH	32
1.7.1.6. DIABETE INSIPIDO CENTRALE.....	35
1.7.2. SINDROME IPOTALAMICA.....	37
1.7.2.1. OBESITÀ IPOTALAMICA	37
1.7.3. COMORBIDITÀ ASSOCIATE ALL'OBESITÀ: LA SINDROME METABOLICA.....	41
CAPITOLO 2: STUDIO.....	44
2.1. INTRODUZIONE.....	44
2.1. RAZIONALE DELLO STUDIO	44
2.2. DISEGNO DELLO STUDIO	45
2.3. OBIETTIVI.....	45
2.4. SOGGETTI E METODI	45
2.5. ANALISI STATISTICHE	47
2.6. RISULTATI.....	47
2.6.1. STORIA ONCOLOGICA DELLA CORTE DI PAZIENTI CON CF.....	48
2.6.2. DATI ANTROPOMETRICI E TEMPISTICHE DI TRATTAMENTO ALL'INTRODUZIONE DELLA TERAPIA CON GH.....	50
2.6.3. PROFILO METABOLICO ED ORMONALE DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON GH ALL'INIZIO DEL GH E ALL'UV	53
2.6.4. VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI SINDROME METABOLICA NEI PAZIENTI TRATTATI CON GH	55

2.6.5.	VALUTAZIONE PAZIENTI OBESI E NON OBESI TRATTATI CON GH	
	57	
2.6.6.	CONFRONTO TRA POPOLAZIONE DI CF ALL'INIZIO DELLA	
	TERAPIA CON GH E ALL'ULTIMA VISITA.....	58
2.6.7.	VALUTAZIONE SECONDO L'APPROCCIO CHIRURGICO DEI	
	PAZIENTI CON CRANIOFARINGIOMA TRATTATI CON GH E ALL'ULTIMA	
	VISITA	62
2.6.8.	VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON CF A STATURA DEFINITIVA..	65
2.6.9.	VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON CF IN TERAPIA CON GH	
	DELL'IGG	67
2.6.10.	ANALISI DI REGRESSIONE MULTIPLA PER LA PREVISIONE DEL	
	BMI ALL'ULTIMA VISITA.....	68
2.7.	DISCUSSIONE.....	70
2.8.	CONCLUSIONI	78
	Bibliografia:.....	79

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Il craniofaringioma (CF) è una rara malformazione sellare di basso grado istologico, secondo la classificazione WHO (1), il cui riscontro si può avere sia in età pediatrica che nell'adulto (2). È un tumore raro, con un'incidenza globale di 0,5-2 nuovi casi/ milione di abitanti l'anno, di cui il 30-50% nella popolazione pediatrica (3). Il CF nei bambini costituisce il 1,2%-4,6% di tutti i tumori intracranici pediatrici (1,2).

In seguito alla sua origine dalle cellule epiteliali residuali della tasca di Rathke, la localizzazione di tale tumore è a livello della sella turcica o sopra questa, soprasellare quindi, e sebbene possa originare in qualunque punto lungo l'asse ipotalamo-ipofisario, il 50% origina a livello del pavimento del terzo ventricolo, all'interno dell'infundibolo e/o nella regione del tuber cinereum, espandendosi prevalentemente alla cavità del terzo ventricolo (4).

La mortalità globale nei CF è 3-5 volte più alta rispetto alla popolazione generale. In particolare, nella popolazione pediatrica la sopravvivenza a 5 anni è tra 83-96%, a 10 anni tra 65-100%, scendendo a 62% a 20 anni. Non è ancora stato stabilito se l'età alla diagnosi possa costituire un fattore prognostico per la sopravvivenza.

La sopravvivenza a lungo termine è dipendente da fattori di rischio correlati alla patologia ed al trattamento della stessa, come ad esempio la progressione della malattia con molteplici recidive, patologie cerebrovascolari, quali ad esempio dilatazioni fusiformi dell'arteria carotide, e deficit cronici neuroendocrini. Altre patologie correlate sono la steatoepatite non alcolica (NASH) potenzialmente evolutiva in cirrosi epatica e l'obesità ipotalamica, causata dal danno ipotalamico.

Dunque, nei pazienti con CF è stato valutato un aumento di 3-19 volte del tasso di mortalità cardiovascolare associata a sindrome metabolica rispetto alla popolazione generale. Questo rischio è stato osservato essere ancora più alto nelle donne, potenzialmente a causa del deficit estrogenico dovuto all'ipogonadismo secondario (4).

1.2. ISTOLOGIA ED ALTERAZIONI GENETICHE

Dal punto di vista istologico individuiamo due sottotipi di CF:

- Craniofaringiomi adamantinosi (ACF)
- Craniofaringiomi papillari (PCF)

Il tipo adamantinoso ha due modalità di distribuzione per età, sia alla diagnosi che alla manifestazione clinica, una tra i 5-15 anni e l'altra tra i 45-60; mentre il tipo papillare è diagnosticato prevalentemente nell'adulto, con un picco di incidenza tra i 40 e i 55 anni, e davvero raramente in età pediatrica.

I craniofaringiomi ACF sono composti da una parte cistica, contenente del liquido ricco di colesterolo, e da una componente solida, con spesso calcificazioni che ne permettono l'identificazione, con strumenti di imaging quali TC o RMI. Alla RMI, infatti, questi si caratterizzano per la regola del 90%: il 90% circa dei tumori sono cistici, circa 90% mostra tipiche calcificazioni e il 90% circa prende contrasto a livello della parete cistica.

Microscopicamente, si evidenziano cellule epiteliali disposte "a palizzata" in periferia e di aspetto stellato al centro, con formazioni di cheratina dette "wet keratin".

Al contrario, il sottotipo papillare è più frequentemente solido, raramente calcifico e meglio circoscritto (2,4), e in questo tipo di craniofaringiomi, dal punto di vista microscopico riscontriamo un core fibrovascolare circondato da un epitelio squamoso non cheratinizzato.

La patogenesi di questi due sottotipi è diversa e questo può essere confermato dall'analisi genetica (2). Il sottotipo ACF presenta una mutazione somatica del gene *CTNNB1* che codifica per il signaling WNT regolatore della via della β -catenina. La mutazione comporta una non efficiente degradazione della β -catenina ed il suo conseguente accumulo nelle cellule con alterazione dell'attività del pathway WNT- β -catenina, una via coinvolta nella normale fisiologia e nella patologia, incluso i tumori. (4)

Al contrario, più del 90% dei craniofaringiomi di tipo papillare mostra una mutazione BRAF V600E la quale comporta un'attivazione costitutiva della serin-treonin chinasi che regola il signaling della MAP chinasi/ERK con effetti sulla divisione cellulare e sulla differenziazione (5,6).

1.3. PRESENTAZIONE CLINICA

A causa della non specificità della sintomatologia iniziale, spesso la diagnosi di CF nel paziente pediatrico è posta dopo un lungo periodo, con una mediana di circa 5 mesi (range tra 0,01-108 mesi) (7).

Infatti, la manifestazione precoce è spesso caratterizzata da sintomi aspecifici quali cefalea e nausea, dovuti all'aumento della pressione intracranica. Ulteriori sintomi sono deficit endocrini (52-87%) e disturbi visivi (62-84%). *Zucchini et al.*, in armonia con uno studio di *Mortini et al.* (8), hanno dimostrato che i sintomi neurologici si associano maggiormente a pazienti più giovani mentre il deficit accrescitivo a pazienti con un'età maggiore (3). Le alterazioni endocrine sono spesso causate da lesioni all'asse ipotalamico-ipofisario derivanti dal tumore stesso o dal trattamento ad esso correlato, andando ad alterare la secrezione dell'ormone della crescita, (GH, 75%), delle gonadotropine (LH/FSH, 40%), dell'ormone stimolante la tiroide (TSH, 25%) e la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH, 25%). In particolare, almeno un deficit ormonale è presente nel 40-87% dei soggetti al momento della diagnosi. In aggiunta, nel 17-27% dei pazienti con CF viene diagnosticato il diabete insipido (9). Per quanto riguarda l'alterazione visiva, il tipo e il grado dipendono dalla localizzazione topografica del tumore, in particolar modo è rilevante la distorsione del chiasma ottico causata dalla massa tumorale stessa (4).

Un difetto della crescita, prima che venga fatta diagnosi di CF, può essere presente già nei primi 12 mesi di vita di questi pazienti; mentre, come manifestazione tardiva, in un terzo dei pazienti si riscontra un aumento di peso a causa dell'obesità ipotalamica (2,10).

Hoffmann et al., hanno riscontrato sintomi di interessamento neurologico prima della diagnosi e del trattamento, quali convulsioni, paralisi dei nervi cranici, atassia o instabilità motoria e riduzione della coscienza nel 17% dei loro pazienti con CF (11).

1.4. DIAGNOSI E STADIAZIONE TOPOGRAFICA

A fini diagnostici, i CF vengono studiati con tecniche di imaging quali risonanza magnetica (RM) e tomografia computerizzata (TC).

Alla RM senza contrasto, i craniofaringiomi adamantinomatosi, per la loro componente solida e per la parete cistica, mostrano una varietà di segnali alle sequenze T1, che vanno dall'ipointensità all'iperintensità. Mentre alle sequenze pesate in T2 si rilevano segnali iper ed ipointensi in base alla distribuzione delle calcificazioni. Tuttavia l'identificazione delle calcificazioni alla RM è ostacolata dalla presenza di aria all'interno dei seni alla base cranica, quindi, data l'importanza dell'identificazioni delle calcificazioni per la diagnosi differenziale, il gold standard per individuare queste formazioni calcifiche è la TC, nonostante il tentativo e di evitare l'uso di radiazioni sui bambini (4).

Non solo per fini diagnostici, ma anche per permettere una scelta terapeutica adeguata al rischio di ogni singolo paziente, è essenziale valutare nel dettaglio la localizzazione e l'aderenza del CF rispetto alle strutture circostanti, ed in particolare l'interessamento dell'ipotalamo (12).

È noto, infatti, che il danno ipotalamico e il grado di tale danno, causato dalla massa tumorale e/o dal trattamento chirurgico comporta una vasta gamma di complicanze, tra i quali l'aumento di peso, disturbi cognitivi, alterazioni della regolazione della temperatura basale e del bilancio sodio-idrico, fino a disfunzione diencefalica totale. Si rende dunque necessaria una valutazione pre-operativa con la RM per studiare il rischio di danno durante la rimozione chirurgica della massa tumorale.

Varie sono le classificazioni che nella letteratura scientifica sono state presentate per classificare il grado di interesse ipotalamico da parte del tumore; *Prieto et al.* (13), hanno definito una classificazione in cinque livelli crescenti di severità in base al grado di interessamento e distruzione dell'ipotalamo da parte del CF, qui di sotto riportata:

- I o lieve: CF che si sviluppano al di sotto del pavimento del terzo ventricolo, lasciandolo intatto e separati dall'ipotalamo da uno strato leptomeningiale
- II o moderato: CF intraventricolari con un interessamento della linea intraventricolare che può essere facilmente liberata.
- III o grave: CF sviluppatasi nell'area soprasellare con interessamento dell'infundibolo ipotalamico.

- IV o severo: CF originati dall'infundibolo o dal tuber cinereum con un interessamento del pavimento del terzo ventricolo tale da impedire una rimozione sicura della massa tumorale.
- V o critico: CF adesi all'intero asse ipotalamico-ipofisario con invasione totale del pavimento del terzo ventricolo.

In un'analisi di 200 casi di CF valutati con la RM è stato dimostrato che pazienti con un livello I hanno avuto un outcome post-operatorio migliore rispetto ai soggetti con coinvolgimenti ipotalamici maggiori, in cui si sono riscontrati conseguenze gravi fino alla morte (13).

Un'ulteriore classificazione del coinvolgimento ipotalamico da parte del CF, anche questa basata su una valutazione preoperatoria con l'uso della RM, è stata proposta dal gruppo di *Muller et al.* (14), ed è basata su tre gradi di interessamento ipotalamico rispetto ai corpi mammillari, scelti come punto di riferimento in quanto quasi sempre riconoscibili alla RM, a prescindere dalle dimensioni della massa tumorale. La classificazione è qui di sotto riportata:

- Grado 0: senza contatto con il pavimento del terzo ventricolo, dunque senza coinvolgimento ipotalamico;
- Grado 1: compressione o contatto con l'ipotalamo anteriore senza però coinvolgere i corpi mammillari e l'area retrostante questi;
- Grado 2: coinvolgimento o lesione dell'ipotalamo anteriore e posteriore, coinvolgendo anche i corpi mammillari (14).

1.5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I craniofaringiomi, interessando la regione sovrassellare, vanno messi in diagnosi differenziale con le altre malformazioni interessanti questa area anatomica.

Infatti, dopo i craniofaringiomi, le più frequenti neoplasie sovrassellari sono i gliomi chiasmatici/ ipotalamici di basso grado, i germinomi e lesioni attribuibili all'istiocitosi a cellule di Langerhans.

Per quanto riguarda i gliomi si presentano tra i 2 e i 4 anni di età. Quelli interessanti le vie ottiche sono per lo più astrocitomi pilocitici e i pazienti con tale malformazione hanno un'età media di 6 anni, lievemente maggiore rispetto a quelli con interessamento ipotalamico (15). Alla RM i gliomi di basso grado sono ipointensi alle sequenze T1 e ipertintensi alle T2. Sorprendentemente, un cospicuo numero di gliomi di basso grado che interessa la regione sovrassellare non si associa ad una compromissione della ghiandola ipofisaria all'imaging. Infatti, al contrario dei craniofaringiomi, nei gliomi di basso grado è visibile il cosiddetto "bright spot", ovvero un segnale iperinteso alle sequenze T1 pesate con il quale si caratterizza l'ipofisi posteriore, ed in particolare identifica la porzione della ghiandola secernente ossitocina (4); alla TC, a causa della scarsa cellularità della massa tumorale, questi appaiono ipo o isodensi, e, a differenza dei CF, presentano calcificazioni solo nel 10% dei casi. Riferendoci alla sintomatologia, i gliomi non vanno ad intaccare la ghiandola ipofisaria, per cui ne deriva che patologie quali diabete insipido o un'insufficienza dell'ipofisi anteriore sono di solito assenti in questi pazienti, al contrario di quanto accade nei bambini affetti da germinoma o istiocitosi di Langerhans.

D'altro canto, i germinomi intracraniali interessano per oltre il 50% la regione pineale o sovrassellare e un interessamento sincro di queste due aree è patognomico di questo tipo di tumori. Questi sono più frequenti nel continente asiatico che in Europa o America, con un maggiore interessamento del sesso maschile, con una fascia d'età tra i 10 e i 30 anni. Come precedentemente detto, a causa del loro interessamento sovrassellare si manifestano con diabete insipido o disfunzioni ipofisarie. Alla TC, i germinomi ad elevata cellularità si presentano iper o isodensi rispetto all'encefalo, mentre solo i tumori cistici, che sono un reperto occasionale nei germinomi, sono ipodensi; mentre alla RM, quelli che hanno una cellularità elevata hanno un segnale elevato in T2, a differenza dei restati germinomi, per cui si ha un segnale simile alla corteccia in tutte le sequenze.

L'eziologia dell'istiocitosi a cellule di Langerhans non è ancora stata definita ma si riscontra una proliferazione di cellule mesenchimali con interessamento del peduncolo ipofisario, che risulta ispessito. La sintomatologia tipica, che precede di molto la diagnosi, è quella del diabete insipido causato da un'alterazione all'asse ipotalamico-ipofisario ed è correlato a una perdita della norma iperintensità in T1 del lobo ipofisario posteriore. Inoltre, alcuni pazienti presentano una invasione ipotalamica. Ulteriori riscontri all'imaging, che aumentano la probabilità di trovarci di fronte a questo tipo di neoplasia sono delle lesioni osteolitiche del cranio, associate spesso a masse dei tessuti molli (15).

In aggiunta alle lesioni sopra citate, vanno ricordate le cisti della tasca di Rathke, ovvero delle piccole lesioni cistiche che originano dai residui della tasca proprio a livello della regione soprasellare e/o intrasellare, difficilmente distinguibili da craniofaringiomi di aspetto prevalentemente cistico. Tra le lesioni non cistiche vanno annoverati anche gli xantogranulomi, probabilmente lesioni post infiammatorie, contenenti prodotti di degradazione del sangue, come la metaglobina, che fa sì che queste lesioni siano iperintense in T1; tuttavia, nonostante questo sia un segno distintivo dei xantogranulomi, i craniofaringiomi di piccole dimensioni contenenti colloide possono presentare le stesse caratteristiche alla RM, rendendo la diagnosi differenziale tra queste due tipi di lesioni difficoltosa (4).

1.6. TRATTAMENTI TERAPEUTICI

Nonostante i CF siano benigni e raramente vadano incontro ad evoluzione maligna, la loro localizzazione vicino a strutture neurovascolari vitali fa sì che la rimozione chirurgica radicale ponga il neurochirurgo davanti ad una sfida impegnativa. In alternativa, nel caso in cui non sia possibile rimuovere tutta la massa tumorale senza un alto rischio di ledere queste strutture vitali, si ricorre a una resezione parziale seguita da irradiazione del residuo tumorale (16). Va ricordato che i CF hanno una tendenza a recidivare dopo la resezione, e se non trattati si può giungere alla morte a causa del loro atteggiamento aggressivo nella sede di origine (17).

I principali accessi chirurgici sono la via transcranica e quella transfenoidale. Quest'ultima, grazie all'evoluzione delle tecniche endoscopiche, sta prendendo sempre più campo nei trattamenti chirurgici. La scelta su quale tecnica usare dipende da diversi fattori, tra i quali

le dimensioni del tumore (sono preferiti quelli di dimensioni minori), l'interessamento intrasellare, ma si è visto che viene preferito questo approccio anche per CF che si presentano con una patologia prevalentemente soprasellare (18).

Al di là della via di accesso chirurgico, c'è un dibattito su quale sia la modalità di trattamento migliore, mettendo a confronto una resezione totale e una resezione subtotale seguito o meno da radioterapia. Infatti, nonostante l'eradicazione totale della massa tumorale rimanga un cardine per pazienti selezionati, analisi recenti suggeriscono che un trattamento conservativo seguito da radioterapia adiuvante frazionata sia quasi equivalente al trattamento chirurgico radicale in termini di controllo del tumore, oltre a ridurre quelli che sono i danni visivi, neurologici e le complicanze endocrine che ne deriverebbero (19). In particolare, secondo *Yang et al.* la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS, progression-free survival) è maggiore per i pazienti con CF trattati con approccio radicale, rispetto a coloro trattati con la sola resezione subtotale (88% versus 67% a 2 anni, e 67% versus 34% a 5 anni, rispettivamente), mentre la sopravvivenza globale è quasi simile (98% versus 96% a 5 anni e 98% versus 93% a 10anni, rispettivamente). Ma andando ad esaminare e confrontare la popolazione con resezione totale con quella che ha ricevuto una rimozione parziale seguita poi da radioterapia si è notato che entrambi gli outcome, la PFS e la sopravvivenza globale, sono aumentati nel secondo gruppo di trattamento: PFS a 2 anni 88% versus 91% rispettivamente, e a 5 anni 67% versus 69%, rispettivamente; la sopravvivenza globale era a 5 anni 98% versus 99% , rispettivamente, e a 10 anni 98% versus 95% (17).

Tuttavia, nonostante i dati sopra citati riguardo alle alte percentuali di sopravvivenza con queste due tecniche chirurgiche, è stato dimostrato che la qualità di vita (QoL) dei lungo-sopravvissuti è spesso ridotta a causa della prossimità del tumore all'asse ipotalamico-ipofisario (20). Infatti, le lesioni ipotalamiche conseguenti il trattamento chirurgico comportano severe complicanze quali: sindrome ipotalamica; aumento dei deficit endocrini nei soggetti con CF che già alla diagnosi erano deficitari per alcuni assi ormonali e soggetti che nel post-operatorio sviluppavano deficit de novo, e soprattutto obesità severa (2,21). Dunque, nel tentativo di migliorare la qualità della vita di questi soggetti è stato proposto di introdurre nel repertorio chirurgico un approccio che preservasse l'ipotalamo, la cosiddetta "hypothalamus-sparing surgery": secondo *Elowe-Gruau et al.* i pazienti con il trattamento "hypothalamus-sparing surgery" presentano un tasso di obesità inferiore rispetto ai soggetti trattati con resezione totale (28% versus 54%, rispettivamente), benché il tasso di recidiva e di progressione siano pressoché simili tra i due gruppi. Proseguendo poi con gli studi, è stato

rilevato che la porzione ipotalamica posteriore, quando danneggiata, è la zona di maggior impatto sull'incremento di peso e per questo, tale zona dovrebbe esser ancor più protetta durante l'intervento (20,21).

Un aumento della pressione intracranica o perdita della funzionalità visiva spesso sono dovuti ad idrocefalo bi-ventricolare e pongono indicazione ad un intervento urgente di decompressione; in questi casi, un trattamento spesso usato consiste nel posizionare un catetere intracistico seguito poi dalla connessione di questo ad un reservoir di Ommaya, ovvero un catetere impiantabile a livello intraventricolare, che permette di drenare, quando necessario, il fluido colloidale che si forma a livello della cisti o di somministrare terapia proprio a livello intracistico. Questa procedura offre la possibilità di risolvere nel breve termine la sintomatologia dovuta all'aumento pressorio intracranico, grazie alla continua aspirazione del fluido cistico, e di attuare un trattamento chirurgico il meno invasivo possibile per le strutture anatomiche con cui viene in contatto il CF, proprio perché il reservoir va a ridurre la dimensione del tumore grazie alla continua aspirazione di liquido dalla cisti; in questo modo si ha una riduzione delle aderenze tra il tumore e le strutture neurovascolari circostanti, permettendo così, che l'approccio chirurgico che successivamente verrà applicato, sia il meno invasivo possibile (22).

1.7. SEQUELE NEI PAZIENTI CON CRANIOFARINGIOMI

Nonostante i CF siano tumori benigni e la sopravvivenza a lungo termine sia tra 80-90%, le morbilità correlate al tumore stesso e/o al trattamento non possono essere ignorate. Le sequele dei CF sono numerose poiché i danni ipotalamo-ipofisari determinano condizioni quali: deficit endocrini e sindrome ipotalamica con principale caratteristica un'obesità severa; interessamento della sfera neurologica e visiva, con alterazioni a livello delle vie ottiche; idrocefalo per invasione del terzo ventricolo con conseguente ipertensione intracranica, caratterizzata da cefalea; alterazioni neurocognitive e psicosociali, con, complessivamente, un potente impatto sulla qualità della vita (2,23). *Wijnen et al.*, in uno studio che ha coinvolto 128 pazienti affetti da craniofaringioma in età pediatrica e adulta, con un follow up di 13 anni, hanno riscontrato che le principali sequele a lungo termine di tale tumore erano deficit ormonali ipofisari, disturbi visivi ed obesità, aggiungendo poi che tali condizioni a lungo termine sono state riscontrate con maggiore frequenza nella popolazione in cui il CF è stato diagnosticato in età pediatrica rispetto a quella adulta (24).

1.7.1. DISTURBI ENDOCRINI

Nei pazienti con craniofaringioma i deficit degli ormoni ipofisari sono molto comuni, rendendo necessaria una terapia sostitutiva a vita; si rileva una situazione di ipopituitarismo nel 54%-100% con il 40%-87% dei bambini che presenta almeno un deficit ormonale al momento della diagnosi e il 17%-27% con diabete insipido centrale; nel post-operatorio si riscontra un deficit di ACTH nel 55-88% dei pazienti, GHD NEL 88-100%, TSHD nel 39-95%, ipogonadotropismo nel 80-95% dei pazienti e un deficit di ormone antidiuretico ADH nel 25-86% (4,25).

1.7.1.1. IPOPITUITARISMO

L'ipopituitarismo è definito come un deficit biochimico di uno o più ormoni ipofisari a causa di disturbi della funzione ipofisaria e/o ipotalamica, ed è caratterizzato da un alto rischio di morbilità, mortalità e ridotta qualità della vita. Le cause di ipopituitarismo non sono cambiate lungo il corso degli anni, fino all'ultimo decennio, quando si sono aggiunte cause quali lesioni cerebrali da trauma, emorragie subaracnoidee e terapie irradianti per tumori non ipofisari; queste si vanno ad aggiungere alle principali cause di ipopituitarismo, molte delle quali sono ascrivibili a tumori della ghiandola ipofisaria: adenomi non funzionanti (50%), craniofaringiomi, prolattinomi; abbiamo poi forme idiopatiche, sindromiche ed emorragiche. Nella maggior parte degli studi la mortalità è aumentata nei soggetti con ipopituitarismo rispetto alla popolazione di controllo, normalizzata per età e sesso. Tuttavia, è stato notato che lo standardized mortality ratio (SMR) è più elevato nella popolazione di sesso femminile con ipopituitarismo rispetto a quella maschile e anche nella popolazione più giovane rispetto a quella più anziana (26).

L'ipopituitarismo raggruppa condizioni eterogenee caratterizzate da un deficit ormonale variabile, poiché alcuni soggetti hanno solo alcune tropine ipofisarie deficitarie, per cui si parlerà di ipopituitarismo parziale, mentre nel caso in cui siano tutte mancanti si parla di panipopituitarismo. Generalmente le manifestazioni cliniche si sviluppano in maniera lenta, senza dare segno di sé fin dall'inizio, con una modalità di insorgenza dipendete dall'età e dal tipo di danno ipofisario; in caso di lesioni progressive si ha un progressivo interessamento delle diverse secrezioni ghiandolari, seguendo generalmente tale ordine:

GH>FSH/LH>TSH>ACTH; in altre situazioni le manifestazioni possono essere acute e non seguire necessariamente l'ordine precedentemente riportato (27).

1.7.1.2. DEFICIT DI GH

Il deficit di ormone della crescita GH (GHD: growth hormone deficiency) è una delle principali cause di bassa statura, (28) e particolare attenzione va posta a questo disordine, che può manifestarsi, nel soggetto in età evolutiva, con ipostaturismo di tipo armonico, ovvero con una proporzione armoniosa tra i diversi segmenti corporei (27).

Sebbene il ritardo della crescita sia una delle caratteristiche principali del GHD nei bambini, è necessario fare una valutazione non solo auxologica dei parametri altezza o lunghezza del soggetto in questione, ma anche una valutazione dell'età ossea tramite una radiografia della mano e del polso di sinistra ed esami di natura biochimica, a seguito dei quali si possono proporre test da stimolo per il GH (28,29); infatti la valutazione radiografica permette di fare un confronto tra età ossea ed età cronologica del soggetto, per riscontrare un'eventuale discrepanza per cui si può stabilire un ritardo dell'età scheletrica rispetto a quella cronologica (30). Per quanto riguarda l'analisi biochimica, il GH ha una secrezione pulsatile e nel periodo tra i picchi secretivi potrebbe non essere dosabile, si ricorre perciò a test provocati usando stimoli fisiologici o farmacologici: per i primi si intende l'esercizio fisico, tuttavia è un test che non viene mai effettuato a causa della difficile riproducibilità; gli stimoli farmacologici usati nella pratica clinica sono invece arginina, clonidina, glucagone, insulina, levodopa e l'ormone rilasciante il GH (GHRH: GH Releasing Hormone), il quale, però, non è molto usato a causa dei possibili falsi negativi che potrebbero derivarne, ma eventualmente il GHRH viene usato insieme all'arginina. In linea di massima, dopo due test consecutivi, una risposta ormonale di 8 ng/ml viene considerata fisiologica, mentre livelli inferiori sono considerati indicativi di deficit dell'ormone della crescita, severo se sotto 3 ng/ml. Tali cut-off sono quelli considerati dalla nota AIFA 039 che annovera tra i criteri per la diagnosi di GHD i seguenti:

- Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica il GH serico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

- A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

- Età evolutiva

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. Parametri clinico - auxologici:

a) statura ≤ -3 DS;

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno $\leq -1,0$ DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

oppure

c) statura $\leq -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH < 8 $\mu\text{g/L}$ a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test può essere GHRH+arginina ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH < 20 $\mu\text{g/L}$.

2) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;

- 3) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
 - 4) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, con normale funzionalità respiratoria e non affetti da: obesità severa (definita con BMI >95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante poligrafia o polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;
 - 5) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;
 - 6) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:
 - Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS ($< 3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;
 - e/o
 - Lunghezza alla nascita ≤ -2 DS secondo le tavole di Bertino; associate a:
 - Età ≥ 4 anni, al momento della proposta di somministrazione del GH;
 - Statura $\leq -2,5$ DS e velocità di crescita $< 50^{\circ}$ centile;
 - 7) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura $\leq -2,5$ DS.
- Età di transizione

Si definisce "età di transizione" quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale età:

 - a) la terapia con rhGH può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con:
 - 1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
 - 2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti
 - b) tutti gli altri soggetti con GHD devono essere rivalutati (re-testing) dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rhGH e la terapia può essere proseguita se:
 - 1) deficit di GH confermato con $\text{GH} < 6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT)
 - 2) deficit di GH confermato con $\text{GH} < 19 \mu\text{g/L}$ dopo GHRH+arginina.

c) nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia può essere proseguita se presentano:

- panipopituitarismo congenito o acquisito organico;
oppure
- tre deficit anteipofisari associati
oppure
- se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di GH <6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina e riprendere la terapia con GH se:
 - BMI < 25: picco di GH < 11,5 ng/ml
 - BMI 25-30: picco di GH < 8 ng/ml
 - BMI > 30: picco di GH < 4,1 ng/ml

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

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

In caso di più di tre difetti centrali non è indicata la diagnostica di GHD mediante test di stimolo.

Tali criteri sono quelli italiani; in generale a livello internazionale non sono ancora state definite soglie standardizzate per tutti i centri per definire al di sotto di quale livello si possa parlare di GHD in maniera univoca. Infine, va ricordato che prima di effettuare tali test in bambini con obesità, vanno prima escluse altre endocrinopatie, quali ipotiroidismo ed ipercortisolismo, poiché tali condizioni, se presenti e non trattate, potrebbero determinare dei falsi positivi (31).

Nei pazienti con craniofaringioma, il GHD è tra i disordini endocrini più frequenti, con una frequenza del 75% alla diagnosi (9); ciò nonostante, il rallentamento accrescitivo che ne consegue viene spesso sottovalutato, portando a una diagnosi di CF ritardata (29). Studiando la storia di questi pazienti è emerso che nel periodo precedente la diagnosi di CF, il ritardo accrescitivo è stato riscontrato nei primi anni di vita, mentre l'aumento di peso si presentava in anni successivi (10), ed in particolare, nell'epoca precedente la diagnosi di CF la percentuale di soggetti affetti da ritardo della crescita era del 15% (10). Guardando al periodo post-operatorio la percentuale di deficit di GH aumenta fino ad arrivare al 92%; inoltre, sempre in questo periodo, vengono rilevati deficit endocrini de novo, ed in particolare un GHD de novo è stato riscontrato nell'82% dei pazienti, in uno studio condotto da *Mortini et al.* (8). In seguito al riscontro di GHD è possibile iniziare la terapia sostitutiva con l'ormone sintetico ottenuto tramite tecnica di DNA ricombinante, rhGH (recombinant human Growth Hormone) (27). La dose iniziale di rhGH consigliata è di 0,16-0,24 mg/kg/settimana, andando poi a personalizzare le successive dosi (31). Tuttavia, recenti linee guida per il trattamento con rhGH di pazienti neuroncologici, indica dosi pari a quelle utilizzate per GHD non tumorali, con l'accortezza di modulare la dose in base ai valori di IGF-1 mantenendole al di sotto delle +2 SDS (32).

Nonostante i benefici della terapia con GH nei soggetti deficitari siano ben noti, in certi casi persiste ancora il timore che tale terapia aumenti il rischio di recidiva nei soggetti oncologici, benché sia stato dimostrato che tale rischio nei CF nei pazienti trattati non è aumentato rispetto a coloro che non vengono sottoposti a terapia con GH.

Per avvalorare ulteriormente questa evidenza, è stata condotta una metanalisi, con 10 studi coinvolti, di cui 3 multicentrici e con una grossa popolazione in esame, in cui si evince che il tasso di recidiva nei pazienti con CF trattati è inferiore rispetto a coloro che non vengono trattati con rhGH (10.9% e 35.2%, rispettivamente, con una p-value <0.01)(33).

Inoltre, dal riscontro di quattro studi (34–37) effettuati su una popolazione di soggetti affetti da craniofaringioma, con un minimo di 50 pazienti ad un massimo di 1038, di età compresa tra 4.3 e 14.9 anni, trattati con GH ad una dose espressa in UI/kg/settimana compresa tra 0.25 e 0.49, in un periodo di tempo di circa 5 anni, è risultato che nella popolazione di soggetti trattati l'incidenza di recidiva era compresa tra 6.8 e 16%, con il limite di non poter confrontare tale dato con la popolazione di soggetti non trattati. In aggiunta, a supporto della sicurezza della terapia con GH possiamo riportare anche lo studio di *Olsson et al.* (38), che in una popolazione adulta di 56 soggetti con CF, di età media di 46.6 (SD ± 16.1, in un range

di età compreso tra 22 e 75 anni, trattati con GH ad una dose di 0.45 mg/die per gli uomini e di 0.72 mg/die per le donne, per una durata di circa 13 anni, hanno dimostrato che tale terapia non influenza il tasso di recidiva o il rischio di re-espansione del residuo tumorale, avvalorando la loro ipotesi con una sopravvivenza libera da progressione tumorale a 10 anni dell' 85% nei soggetti trattati con GH e del 65% in quelli non trattati, mentre sembrano essere decisivi per la sopravvivenza libera da malattia la radioterapia all'inizio del trattamento per la massa tumorale e l'assenza di residui tumorali (Tabella 1)

Tabella 1. Recidiva nei soggetti con CF trattati con GH.

AUTORE/ ANNO/CON TITNETE	CENTR O/TIPO DI STUDIO	RECI DIVA NEI TRAT TATI n/N	RECIDI VA CONTR OLLO n/N	RANGE Età (±MEDI A SDS)	DURAT A STUDIO / LUNGH EZZA FU (anni)	TIPO DI INTERV ENTO (NOME, DOSE)	FREQU ENZA	INTERV ALLO CHIRUR GIA- GHS (anni)	INTERV ALLO GHS- RECIDI VA (anni)
DARENDEL I- LER F 2006 USA (34)	M/ O- R	121/10 38; (11.7)	-	4.3-14.9	10.3	Genotropi n: 0,17mg/k g/sett	-	-	1.9
PRICE DA 1997 EU-UK- NUOVA ZELANDA (35)	M/ O-R	54/488; (11)	-	4.9-14.8	1988- 1966/5	rhGH, 1°anno 0.49±0,15 IU/Kg/set t 5°anno 0.48± 0.16UI/K g/sett	6/sett (range 3- 7)	Mediana1 .56 Media 2.23± 1.88	1 o 5
SMITH TR 2016 USA (37)	M/ O-R	50/739; (6.8)	-	<9; 9-13; >13 anni	1986- 2005/ 3.9	Protropin, Nutropin, Nutropin AQ Nutropin Depot 0.253± 0.07mg/k g/sett	Settiman ale	-	- FU 4.3 anni (range=0. 7-6.4)
OLSSON 2012 EU (38)	S/Caso- controllo	9/56; (16)	30/70; (43)	22-75 (età media:46. 6±16.1)	>10	GH M:0.45±0 .12 mg/die F:0.72±0. 44 mg/die	Giornalie ra	-	-
PRICE DA/ 1996 UK (36)	S/O	57/422; (13.5)	-	9.9 (mediana)		GH Da 0- 49IU/kg/s ett a 0.41IU/k g/sett in 5 anni	4-6/ settiman a	-	2.3 (mediana)

B:baseline,pre-inizio GHRT; C:chirurgia; C:comparativo; CRT: radioterapia craniale; DGN: diagnosi; GHS: inizio terapia GH; M: multicentrico; -: not available, dato non disponibile; n:n° di eventi (pazienti con recidiva); N: grandezza del campione (pazienti con CF trattato con rhGH); O: osservazionale; R: retrospettivo RCT: randomized trial control; S: singolo centro; V: parametro/valore alla valutazione dello studio;

Appurato che la terapia sostitutiva con GH è sicura per quanto riguarda il rischio di recidiva, diversi studi hanno analizzato l'uso della terapia sostitutiva con GH in relazione alla statura, al BMI, all'obesità e al profilo metabolico dei pazienti affetti da craniofaringiomi per valutarne l'efficacia protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari e dell'insorgenza della sindrome metabolica nei soggetti affetti da CF.

Per quanto riguarda la statura, vari studi affermano l'efficacia di tale terapia su questo obiettivo; tra questi, quattro (36,39–41) (Tabella 2) hanno valutato l'effetto del GH sulla statura in una popolazione che va da un minimo di 14 pazienti ad un massimo 409 pazienti con craniofaringioma trattati con GH, ad un'età media tra 7.8-9.9 anni, con un'altezza iniziale espressa in standard deviations (SDS) tra -1,77 e -2.3, dopo un trattamento medio compreso tra 3 e 8 anni ed ad una dose GH inferiore al range di riferimento (0,025mg/kg/die). Da questi studi si evince che i pazienti con CF hanno guadagnato in 5 anni circa 1.5 SDS, con un incremento annuale, laddove dichiarato, di 0.8 SDS. Tra questi va menzionato lo studio comparativo di Rose *et al.*, in cui si è voluto verificare se una precedente radioterapia in soggetti oncologici affetti da diverse tipologie tumorali con deficit di GH potesse alterare la risposta alla terapia con GH. Sono stati valutati diversi gruppi tumorali: medulloblastomi, leucemie e craniofaringiomi; in particolare, quest'ultimo gruppo era composto da 431 soggetti, in terapia sostitutiva con GH da più di cinque anni con una dose mediana di 0.18 mg/kg a settimana: nei soggetti con CF irradiati e no, il delta staturale espresso in SDS a 5 anni è stato maggiore rispetto agli altri gruppi tumorali, andando ad associarsi ad una migliore risposta alla terapia con GH. I fattori associati significativamente con un'altezza maggiore a cinque anni erano la dose di GH, la statura e il BMI all'inizio della terapia con GH e l'altezza dei genitori. In conclusione quindi, il gruppo di Rose ha dimostrato che nei soggetti con CF una precedente radioterapia non altera l'effetto della terapia con GH (41).

Tabella 2. Valutazione statura nei soggetti con CF in terapia con GH

AUTORE/ ANNO/ PAESE	n/N	STUDIO/ DURATA STUDIO	ETÀ MEDIA (± SD) B	ALTE ZZA / EO (aa) B	ALTE ZZA B (SD)	DURATA GHRT (ANNI)	TIPO DI INTERVENTO (NOME, DOSE)	ETÀ MEDIA (± SD) V	ALTE ZZA/ EO (aa) V	ALTE ZZA (SD)V	Δ ALTE ZZA (SDS)
TOSTA-HERNANDEZ/ 2018/ BRASILE (40)	14/57	RCT/ S/ 22	9,6 (4.2)	-0.99 ^b	1.45 (in relazione z score)	-	GH	16.6 (6.3)	-1.08 ^b	1.21 (in relazione z score)	
GEFFNER/ 2004/ USA-UK (39)	199		7.76± 3.35	-/ 5.87	-1.77	3	GH, 0.16 mg/kg/sett	-	-/ 9.05	-0.54	1.23
ROSE /2020/ USA-EU (41)	RT:13 9/431 N- RT:27 0/431		RT:8. 3 ^a N- RT:7. 9 ^a		RT: - 2.4 ^a N-RT: -2.2 ^a RT+N- RT: -2.3 ^a	RT:8. 1 ^a N- RT:8. 4 ^a	GH RT: 0.17 ^a mg/kg/sett N-RT: 0.18 ^a mg/kg/sett	-	-	- - RT+N- RT - 0.6 ^a	Δ 1aa: 0.8 Δ 5aa: 1.6
PRICE/ 1996/ EU-NON EU (36)	82/422		9.9 ^a		-2.0 ^a	5.6 ^a	GH 0.49 → 0.41 UI/kg/sett	17.5 ^a	-	-0.63 ^a	1.51 ^a

^a: Dato espressa come mediana; ^b: Dato espresso come Z score;

B:baseline,pre-inizio GHRT; C: chirurgia; C:comparativo; CRT: radioterapia craniale; DGN: diagnosi; EO: età ossea, espressa in anni; GHS: inizio terapia GH; RT/N-RT: sottoposto/non sottoposto a terapia irradiante; M: multicentrico; -: not available, dato non disponibile; n:n° di eventi(pazienti trattati con GHRT); N: grandezza del campione (pazienti con CF); O: osservazionale; R: retrospettivo RCT: randomized trial control; S: singolo centro; V: parametro/valore alla valutazione dello studio.

In relazione all'effetto della terapia con GH sul BMI, l'obesità e il profilo metabolico, sono stati pubblicati diversi studi con l'intento di valutare l'efficacia su tali outcome nei soggetti con un deficit di GH di tipo organico ed in particolare con condizione di craniofaringioma. Nonostante ciò, è da notare che nella letteratura scientifica la maggior parte degli studi condotti sugli effetti della terapia sostitutiva con GH nei soggetti con CF riguarda la popolazione adulta, mentre scarseggiano studi su popolazioni pediatriche, venendo quindi a mancare un'analisi dettagliata degli effetti di tale terapia sulle importanti sequele di questa condizione nelle fasce di età più piccole.

In quattro studi (42–45), condotti per valutare l'effetto del GH sulla composizione corporea dei pazienti con craniofaringioma, in una popolazione che andava da 14 a 291 soggetti adulti, con un'età media tra i 27.1 e 42.5 anni, in terapia con GH in un periodo compreso tra i 2 e i 5 anni e ad una dose compresa tra 0.3-0.4 mg/die si è valutato la composizione corporea al baseline: il BMI (espresso in kg/m²) è compreso tra 29 e i 30, con valori di massa grassa e massa magra, laddove indicati, tra i 26.5 e 33.6 kg e circa 64 kg rispettivamente, per la popolazione maschile, mentre nella popolazione femminile di circa 31 kg la massa grassa e tra i 45.3 e 49.8 la magra. Alla fine del periodo di osservazione con terapia con GH si è notato che, generalmente il BMI dei soggetti in studio non ha visto una riduzione del suo valore, così come la massa grassa nella popolazione femminile, mentre in quella maschile si è notata una riduzione, seppur lieve nei primi due anni di trattamento per poi riaumentare andando avanti con il trattamento; al contrario, è stato riscontrato che la massa magra ha giovato dell'effetto del GH con un incremento significativo. (Tabelle 3 e 4)

Per quanto riguarda gli effetti della terapia sostitutiva con GH sul profilo metabolico della popolazione con craniofaringiomi (Tabella 5), sempre rifacendoci ai quattro studi sopra citati e presi in considerazione, è possibile riscontrare una riduzione significativa dei valori di colesterolo e di quello LDL; infatti, partendo da valori di colesterolo totale compresi tra 5.7 e 6.07 mmol/L, e dunque considerati alti rispetto alla soglia consigliata di 5.17 mmol/L (corrispondenti a 200mg/dl), si è ottenuta una riduzione dei valori anche di 0.74 mmol/L in due anni di terapia. Per quanto riguarda il colesterolo LDL partendo da valori compresi tra 3.5 e 3.86 mmol/L, alla fine del periodo di trattamento con GH, che abbiamo detto essere compreso tra i 2 e i 5 anni, si è ottenuta una riduzione tra 0.5 e 0.71 mmol/L. Tuttavia, questo risultato non si accompagna ad un incremento significativo del colesterolo HDL: i livelli di HDL sono rimasti complessivamente invariati nel corso degli anni durante la terapia con GH, partendo comunque da valori basali compresi tra 1.22 e 1.30 mmol/L.

In aggiunta, dalla valutazione del profilo glicemico non si riscontrano grossi miglioramenti indotti dalla terapia con GH. Con il limite di solo 3 studi con riportati i valori di glicemia ed emoglobina glicata (HbA1c), laddove indicato, i valori di glicemia basale erano in media di 4.6 mmol/L, mentre quelli di HbA1, espressi in % tra 5.1 e 5.5; alla fine del periodo di osservazione degli effetti della terapia con GH non si è riscontrato un aumento di tali parametri, potendo dedurre quindi, che tale terapia non ha un effetto migliorativo sul profilo glucidico.

Tabella 3. Parametri antropometrici dei soggetti con CF in terapia con GH

AUTO RE/ ANNO/ PAESE	STUDIO O / CENT RO/ DURA TA STUDIO O/ANN I F-U	n/N / / %fem mine della popola zione tot	Nome edose GH; durata (anni)	Età media (±SD) B	BMI/ TBF% (media) B	OBESI (%) B	WC / HIP/ WHR (cm) B	Età media (±SD) V	BMI / TBF% (media) V	OBESI (%) V	WC/ HIP/W HR (cm) V
TOST A- HERN ANDE Z/ 2018/ BRASI LE (40)	RCT/S/ 22	14/57 / 38.6	GH; 7	9,6 (4.2)	19.8 (5.3) ^b (0.8 ^d) / -	21 (second o Z score)	-/ -/ -	16.6 (6.3)	29.1 (8.3) ^b (2.1 ^d) / 42.8	57.9 (second o Z score)	97.3/ -/ -
MAIT ER/ 2006/ EU- NONE U (43)	R/ -/ Na/ -	-/203 / 49.2	GH 0.40±0. 02 mg/die; >2	-	IRR:29. 2±6.6 N- IRR:29. 0±5.0/ -	-	-	-	- (lieve riduzio ne negli IRR)	-	-
YUEN/ 2013/E U-USA (42)	R/ -/ -/ 5	260 / 41.5	GH 0.3 mg/die Dopo 1aa:Δ +0.2 Dopo5a aΔ+0.3; 5	27.1 (SD:9.1)	M:29.5 (SD:7.2) F:30.4 (SD:8.9)	-	M:101 F:97.1/- / -	-	Δ a 1 aa M: 0.3(SD: 1.7) F:0.6(S D:1.6) Δ a 5aa M:1.4 (SD:3.8) F:2.3(S D:3.1)	-	Δ a 1 aa M: -1.3 F: -0.7 Δ a 5 aa M:4.2 F:3.2 / -/ -
VERH ELST/ 2005/E U- NON EU (44)	R- compar ativo/ -	183/ 351 / 46.2	GH M:0.39 ±0.21 F: 0.47±0. 26 (mg/dl ±SD); 2	42.5 (±12.5)	ALL:30 .0±6.0 M:30±5 .0 F:30.0± 7.0/-/ (±SD)	47.1 ^a	M: 103.0 ± 11.7 F: 96.0± 15.2/ -/ M: 0.99 F: 0.88	-	M: Δ+0.73 ±2.11 F: Δ+1.33 ±2.68/-/ M: riduzio ne non signific ativa F: Δ+2.45 ±6.00	-	M: Δ -1.27 F: Δ 2.45/ -/ -
VERW EIJ/20 21/EU (45)	O-C/S	291/31 4 / 46	GH	36.3±1 5.5	29.3±6. 0 ^b / -	-	M:105 F:96/ 106/ M:0.98 F:0.90	-	+0.35 ^c	-	+0.70/ +0.35/ +0.004 ^c

B:baseline,pre-inizio GHRT; C: chirurgia; C:comparativo; CRT: radioterapia craniale; DBP: pressione diastolica; DGN: diagnosi; GHS: inizio terapia GH; M: multicentrico; -: not available, dato non disponibile; n:n° di eventi(pazienti trattati con GHRT); N: grandezza del campione (pazienti con CF); O: osservazionale; R: retrospettivo RCT: randomized trial control; S: singolo centro; TBF%: % di grasso corporeo; V: parametro/valore alla valutazione dello studio; WC circonferenza vita.

^a: criterio definizione obesità: BMI≥30 kg/m²

^b: media (±SD)

^c: dato espresso come stima del cambiamento nel corso del tempo in anni

^d: dato espresso in Z score

^e: dato espresso come variazione

Classificazione BMI:

- BMI Z score <1: normale
- BMI 1<Z<2: sovrappeso

- BMI Z score >2: obeso
- BMI Z score >3: severamente obeso

Tabella 4. Parametri antropometrici dei soggetti con CF in terapia con GH

AUTORE/ ANNO/ PAESE	PESO (kg) B	MASSA GRASSA (Kg) B	MASSA MAGRA (kg)B	SBP/ DBP (mmHg) B	PESO (kg) V	MASSA GRASSA (Kg) V	MASSA MAGRA (kg) V	SBP/ DBP (mmHg) V
TOSTA- HERNA NDEZ/ 2018/ BRASIL E	-0.15 ^d			-/ -	1.00 ^d			102.4/ 71.2
MAITER / 2006/ EU- NONEU	-	25.6	55	IRR:128/8 0 N- IRR:130/8 0	-	IRR: -2.15 N-IRR: -1.30	IRR: +1.10 N- IRR:1.25	
YUEN /2013/ EU-USA	M:90.9 F: 79.0	M:33.6 F:31.3	M:63.8 F:45.3	-/ -	Δ a 1 aa M: 1.3 F: 2.2 Δ a 5 aa M:6.0 F:7.7	Δ a 1 aa M: -0.8 F:0.6 Δ a 5 aa M 3.7: F: -0.3	Δ a 1 aa M:3.0 F:1.1 Δ a 5 aa M:6.5 F:4.9	-/-
VERHE LST/ 2005/EU- NON EU	M:92.8 F:79.6	M:26.5 F:31.1	M:64.4 F:49.8	M: 125.5/79. 6 F: 124.4/ 78	M: Δ +2.5 F: Δ +3.36	M: Δ -0.87 F: Δ + 2.36 (+0.68 kg)	M: Δ +3.10 F: Δ + 2.10 (+2.63)	-
VERWEI J/2021/E U	-	-	-	127/79	-	-	-	0.26/ 0.10 (NO AHTD); 0.3 (SI AHTD) ^c

Tabella 5. Parametri biochimici dei soggetti con CF in terapia con GH

AUTORE/ ANNO/ PAESE	GLICEMIA (mmol/L) /HbA1c (%) B	COLESTEROL TOTAL E (mmol/L) B	LDL (mmol/L) / HDL (mmol/L) B	TG (mmol/L) B	IGF-1 (SD) B	GLICEMIA (mmol/L) /HbA1c (%) V	COLESTEROL TOTAL E (mg/dl) V	LDL (mmol/L) / HDL (mmol/L) V	TG (mmol/L) V	IGF-1(SD) V
TOSTA-HERNANDEZ/2018/BRASILE	-	-	-	-	-	4.35	-	2.88/ 1.05	1.73	16.10 (17.24)
MAITER/2006/EU-NONEU		IRR:6.07 N-IRR:6.02	IRR:3.86 N-IRR:3.79 / IRR:1.22 N-IRR:1.27	-	IRR: -1.72 N-IRR: -1.92	-	IRR: -0.73 N-IRR: -0.33 ^e	IRR: -0.71 N-IRR:0.37 / IRR: -0.03 N-IRR: -0.02 ^e	-	IRR:2.41 N-IRR:2.56 ^e
YUEN/2013/EU-USA	4.6 / 5.1	5.7	3.5/ 1.2	2.7	-4.2 (2.2)	Dopo 1 anno Δ+0.2 Dopo 5 anni Δ+0.3/ Δ+0.1; Δ +0.3	Dopo 1 aa: Δ -0.5; dopo 5 aa: Δ -0.3	Dopo 1 anno Δ -0.5/ +0.1 Dopo 5 anni: Δ - 0.4/+0.1	Dopo 1 anno Δ -0.8 Dopo 5 anni Δ -0.6	Dopo 1 anno Δ3.2 Dopo 5 anni Δ 4
VERHELST/2005/EU-NON EU	M: 4.66 F:4.5/ M: 5.34 F:5.31	M: 6.08 F:6.17	M:3.79 F:3.82 / M: 1.06 F:1.30	M:3.13 F:2.41	M: -1.37(±1.47) F: -2.48(±1.89) ^b	M: Δ+0.33 F: Δ+0.24/ M: Δ 0.18 F: Δ 0.33	M: Δ- 0.74 F: Δ - 0.36	M: Δ -0.63 F: Δ -0.37 / non cambia mento significa tivo	non cambia mento significa tivo	M: Δ 2.22±1.68 F: Δ 2.68±1.83
VERWEIJ/2021/EU	-/ 5.5	5.6	3.5/ M:0.9 F:1.4	2.4	-	- /0.02 ^c	-0.1 ^c	-0.06 (NO statine); -0.18 (SI statine) / 0.02 ^c	-0.05 ^c	-

AHTD: farmaci anti-ipertensivi; B:baseline,pre-inizio GHRT; C: chirurgia; C:comparativo; CRT: radioterapia craniale; DBP: pressione diastolica; DGN: diagnosi; GHS: inizio terapia GH; IGF-1: Insulin-like growth factor-1 (nmol/L); M: multicentrico; -: not available, dato non disponibile; n:n° di eventi(pazienti trattati con GHRT); N: grandezza del campione (pazienti con CF); O: osservazionale; R: retrospettivo RCT: randomized trial control; S: singolo centro; SBP: pressione sistolica; V: parametro/valore alla valutazione dello studio.

^a: criterio definizione obesità: BMI≥30 kg/m²

^b: media (±SD)

^c: dato espresso come stima del cambiamento nel corso del tempo in anni

^d: dato espresso in Z score

^e: dato espresso come variazione

Classificazione BMI:

- BMI Z score <1: normale
- BMI 1<Z<2: sovrappeso
- BMI Z score >2: obeso
- BMI Z score >3: severamente obeso

Ancora, lo studio di *Boekhoff et al.*, effettuato sui pazienti con CF che in età pediatrica hanno avviato terapia sostitutiva con rhGH, riporta un miglioramento della crescita in tali soggetti, mentre pazienti con un GHD senza terapia sostitutiva o coloro che hanno iniziato tale terapia in età adulta presentano un'altezza espressa in SDS simile all'altezza al momento della diagnosi. Tuttavia, confrontando gli effetti a lungo termine della terapia sostitutiva con GH in 4 gruppi che differivano per l'epoca di inizio della terapia (un gruppo non aveva mai ricevuto terapia sostitutiva con GH, "noGH"; il secondo ha ricevuto la terapia solo durante l'epoca pediatrica senza continuarla da adulto, il terzo invece, ha ricevuto la terapia solo a partire dall'età adulta, "adultGH", ed infine il quarto gruppo di CF che è stato sottoposto a terapia con GH fin dall'età infantile, continuandolo anche da adulto, "contGH"): nella popolazione in cui la terapia è stata avviata in età pediatrica è stato dimostrato un migliore outcome a lungo termine non solo in termini di altezza, aspetti neuropsicologici ma anche nel peso, rispetto a coloro che avviavano la terapia in età adulta e a coloro che non venivano sottoposti a tale trattamento (46).

Inoltre la terapia sostitutiva con il GH non solo determina un miglioramento in termini di altezza ma anche in termini di funzionalità emotiva e maggiore tolleranza alla fatica fisica (sulla base dei risultati tratti dalle risposte a due questionari, l'EORTC QLQ-C30, il quale valuta lo stato di salute dei pazienti oncologici, tenendo in considerazione vari domini funzionali e il MFI-20 che quantifica la fatica in 5 dimensioni: generale, mentale riduzione delle attività, fisica e riduzione della motivazione) nei pazienti che hanno iniziato la terapia durante l'infanzia rispetto alla popolazione in cui la sostituzione è iniziata in età adulta (46).

1.7.1.3. IPOGONADISMO

Con il termine ipogonadismo si inquadra una sindrome clinica causata da un difetto, a qualsiasi livello, dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Tale condizione viene classificata in base alla causa in:

- Ipogonadismo primario, detto anche ipergonadotropo; è dovuto ad una disfunzione gonadica, determinando un deficit della produzione di ormoni da parte di queste, ma con normali livelli di gonadotropine ipofisarie. Le cause di questa tipologia di ipogonadismo sono annoverabili tra le malattie genetiche, quali la sindrome di Klinefelter nei maschi, la sindrome di Turner nelle femmine, difetti dello sviluppo, infezioni, nefropatie, patologie autoimmuni, chemioterapia chirurgia e traumi;
- Ipogonadismo secondario o centrale, detto anche ipogonadotropo, derivante da una disfunzione ipotalamica o ipofisaria, e che si traduce in un deficit di GnRH o FSH/LH, rispettivamente. Questa condizione può essere causata da malattie genetiche, come la sindrome di Kallmann, obesità, tumori o alterazioni coinvolgenti le strutture ipotalamiche-ipofisarie, trattamenti con glucocorticoidi, situazioni di iperprolattinemia e forme idiopatiche (47).

Nei pazienti con CF, l'ipogonadismo centrale è una frequente manifestazione, conseguenza, anch'essa, del danno riportato alle strutture ipotalamo-ipofisarie.

Fisiologicamente l'inizio dello sviluppo puberale si caratterizza con un aumento della secrezione pulsatile di GnRH ipotalamico che va stimolare la secrezione di LH e FSH ipofisarie, le quali determinano la secrezione degli steroidi sessuali nel maschio e nella femmina e contribuiscono allo sviluppo degli organi sessuali. Gli steroidi gonadici, se da un lato provvedono allo sviluppo sessuale del soggetto, dall'altro lato agiscono anche sull'accrescimento, esercitando due ruoli opposti: stimolano la crescita, insieme a GH, IGF-1 ed ormoni tiroidei, ma allo stesso tempo favoriscono la saldatura delle epifisi delle ossa lunghe, risultando quindi nella fine del processo accrescitivo.

Il grado di maturazione genitale è definito con gli stadi puberali di Tanner: nei maschi si valuta il volume testicolare, la morfologia e le dimensioni dell'asta, la pigmentazione e lo sviluppo dello scroto e la distribuzione dei peli pubici; nella femmina vengono prese in considerazione la morfologia e le dimensioni del seno, le caratteristiche e la distribuzione dei peli pubici, e morfologia e dimensioni dei genitali esterni.

Nella femmina la pubertà inizia tra gli 8,5 e 12,5 anni e il primo segno evidenziabile è la formazione del bottone mammario, il telarca. L'inizio puberale nel maschio è fisiologicamente successivo a quello femminile, intorno agli 9,5-13,5 anni ed è segnato dall'aumento del volume testicolare (4 ml) (27).

Le manifestazioni dell'ipogonadismo variano in base all'età del soggetto: in epoca prepuberale si avrà un ritardo nell'avvio puberale. La pubertà ritardata si caratterizza per un ritardo dello sviluppo puberale dopo i 13 anni nella femmina e i 14 nel maschio (29).

Nel maschio in epoca prepuberale si avrà in ritardo dello sviluppo sessuale, voce acuta, scarsa peluria, scarso sviluppo dei muscoli scheletrici, ridotto volume testicolare e un'età scheletrica ritardata. Nel periodo post-pubertà una condizione di ipogonadismo si manifesta con vampate di calore, diminuzione della libido, disfunzione erettile, diminuzione delle dimensioni scrotali, perdita dei peli corporei, atrofia muscolare e diminuzione della forza, stanchezza, ginecomastia, disturbi del sonno e deflessione dell'umore. Invece, nella femmina, in età prepuberale, la manifestazione clinica più comune è una mancato sviluppo del bottone mammario, un'amenorrea primaria, bassa statura, mentre l'ipogonadismo in fase post-puberale si caratterizza con amenorrea secondaria (47).

La diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo prevede, oltre la valutazione clinica del soggetto, una valutazione del profilo ormonale, che in questa condizione sarà caratterizzato da bassi livelli di LH e FSH associati a bassi livelli di testosterone nei maschi ed estradiolo nelle femmine (48). I soggetti con CF che si presentano con un ritardo nell'avvio puberale, diagnosticati con ipogonadismo ipogonadotropo possono essere avviati a terapia ormonale steroidea; tuttavia, l'inizio della terapia va personalizzato per arrivare ad una crescita staturale e uno sviluppo ottimale poiché, come sopra citato, gli steroidi sessuali contribuiscono alla chiusura del nucleo accrescitivo osseo (29). L'obiettivo della terapia nei soggetti con ipogonadismo è l'induzione e il mantenimento di un processo puberale adeguato e, se desiderato, l'induzione della fertilità (29,48).

Nei soggetti di sesso femminile si ricorre all'uso di estrogeni, disponibili in somministrazione orale o transdermica, in formato di cerotti, i quali sembrano essere più vantaggiosi dal punto di vista metabolico; all'inizio la terapia prevede dosaggi bassi, che andranno incrementati gradualmente per permettere l'appropriato sviluppo del seno, con l'obiettivo di arrivare ad una piena dose in 3-4 anni. Nel momento in cui le pazienti riportano spotting vaginali si passa ad una terapia che preveda anche l'uso del progesterone per iniziare il regolare ciclo delle mestruazioni (49). Nei maschi, invece, si fa ricorso all'uso di

testosterone, con l'obiettivo di migliorare la funzionalità sessuale, aumentare la massa muscolare e la densità minerale ossea (BMD: bone mineral density); dunque il testosterone viene usato per indurre e mantenere i caratteri sessuali secondari maschili e la funzionalità sessuale ma non ripristina la fertilità. Questo steroide sessuale è disponibile in somministrazione intramuscolo, transdermica con cerotti e gel, ed orale; il dosaggio viene aumentato gradualmente in 3-4 anni e la sua assunzione viene continuata finché non si raggiungono livelli plasmatici di testosterone di una persona adulta (49).

Al contrario di quanto detto finora, in alcuni soggetti con craniofaringioma, si possono riscontrare anche casi di pubertà precoce, ovvero un esordio puberale prima degli 8 anni nelle ragazze e dei 9 anni nei ragazzi. Il meccanismo di base è un'attivazione precoce della secrezione pulsatile di GnRH, motivo per cui tale condizione viene detta pubertà precoce di tipo centrale. La manifestazione clinica è la comparsa dei caratteri sessuali in età precoce o un'improvvisa accelerazione della crescita, che se non trattata in tempo può penalizzare la statura finale. Il trattamento previsto per la pubertà precoce è l'uso degli analoghi del GnRH, con l'obiettivo di indurre una regressione o una stabilizzazione dei segni puberali, ridurre la velocità di crescita e l'avanzamento dell'età scheletrica; i pazienti affetti continuano la terapia fino all'età di 10-11 anni con l'obiettivo, nelle ragazze, di ottenere il menarca ad un'età che sia in linea con la popolazione normale (50).

1.7.1.4. IPOTIROIDISMO CENTRALE

Nel quadro di panipopituitarismo che caratterizza il soggetto con CF, si può riscontrare un ipotiroidismo centrale, dovuto proprio al danno alle strutture ipotalamiche-ipofisarie. L'ipotiroidismo centrale si caratterizza con un deficit di produzione di ormoni tiroidei a causa di un'insufficiente stimolazione da parte del TSH, con una ghiandola tiroidea di per sé normale.

Il TSH è un ormone ipofisario secreto con un andamento circadiano, il cui stimolo è determinato dal TRH e regolato con feedback negativi dagli ormoni tiroidei stessi; altri fattori che regolano in maniera negativa il TSH sono la somatostatina, la dopamina e i glucocorticoidi. Ancora, segnali periferici quali ormoni gonadici, la leptina e altri fattori correlati con lo stimolo della fame e del sonno regolano in maniera indiretta l'ormone tireotropo TSH (51). Gli ormoni tiroidei hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo del sistema nervoso centrale e la sua completa maturazione sia in epoca fetale che post-natale,

sulla crescita e il turnover osseo, hanno effetto inotropo e cronotropo positivo, riducono le resistenze vascolari periferiche con un effetto vasodilatante, hanno effetti anabolici sul metabolismo proteico, mentre stimolano la lipolisi, la glicogenolisi e la gluconeogenesi con un effetto contro insulare; si evince dunque quanto sia fondamentale il ruolo di questi ormoni per l'organismo.

La sintomatologia dell'ipotiroidismo centrale è ascrivibile a quella dell'ipotiroidismo primario, con una scarsa intolleranza al freddo, stipsi, pelle secca, astenia, ridotte energie, aumento di peso, bradicardia, capelli radi e fragili, disordini mestruali. Dal punto di vista laboratoristico, in una condizione di ipotiroidismo centrale si riscontrano ridotti livelli di TSH con ridotti livelli di FT4 (free T4) (27,51).

Per il trattamento di questa condizione si ricorre all'uso di terapia sostitutiva con levotiroxina sodica, disponibile sia in compresse che in gocce. Negli adulti il dosaggio iniziale è di 1,2-1,4 µg/kg; nei pazienti pediatrici i livelli degli ormoni tiroidei sono fisiologicamente più alti rispetto alla popolazione adulta, dunque si rende necessario partire da dosi maggiori, con l'obiettivo di arrivare a livelli plasmatici di FT4 adeguati per la loro età; infatti, le linee guida suggeriscono di partire da 15 µg/kg, con un'assunzione di una volta al giorno, per via orale; la dose andrà poi modificata sul valore del FT4 e TSH dosato ogni 2-4 settimane (51,52).

Infine è importante ricordare che è necessaria una valutazione di un'eventuale concomitanza di ipotiroidismo e insufficienza surrenalica prima di iniziare la terapia sostitutiva con Levotiroxina, poiché tale ormone aumenta il catabolismo dei glucocorticoidi con il rischio di indurre una crisi surrenalica se la terapia sostitutiva con l'ormone tiroideo precede la correzione del deficit surrenalico (29).

1.7.1.5. DEFICIT DI ACTH

Un'ulteriore condizione patologica che si può riscontrare nei pazienti con craniofaringiomi è l'insufficienza surrenalica centrale derivante dal deficit dell'ormone adrenocorticotropo ACTH; questo ormone, prodotto dalla ghiandola ipofisaria sotto stimolo della tropina ipotalamica CRH, esplicita la sua azione tramite stimolo della zona fascicolata e di quella reticolare della ghiandola surrenalica, determinando la produzione di glucocorticoidi e androgeni, rispettivamente. A differenza dell'insufficienza surrenalica primitiva, anche noto

come Morbo di Addison, conseguenza di processi distruttivi della ghiandola surrenalica stessa, nel tipo centrale la produzione di mineralcorticoidi è conservata, poiché viene regolata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone; inoltre in questo tipo di insufficienza surrenalica manca anche l'iperpigmentazione cutanea che si riscontra invece nella forma primitiva (27); tuttavia, anche il cortisolo contribuisce a regolare l'escrezione di acqua libera, dunque i pazienti con insufficienza surrenalica centrale sono a rischio di iponatremia da diluizione, poiché verrebbe meno l'azione diuretica del cortisolo (53).

Il deficit di ACTH può essere isolato o, più frequentemente, manifestarsi insieme ad altri deficit ipofisari. Le manifestazioni cliniche sono varie e variano anche in relazione all'età di inizio di tale deficit, includendo sia sintomi generali quali astenia, ipotensione, cefalea, nausea e vomito, iponatremia ma con una livelli di potassio normali, difficoltà di crescita nei bambini più piccoli, sia sintomi più indicativi quali ipoglicemia, letargia, scarso appetito, crisi epilettiche, infezioni anche severe nei bambini, apnee, ittero colestatico, nervosismo; in alcuni casi, se il deficit è parziale, il paziente può essere asintomatico in normali condizioni e riferire sintomi in particolari condizioni di stress o di malattia (54). Infatti, il cortisolo è definito l'ormone dello stress poiché la sua concentrazione aumenta notevolmente per far fronte alle situazioni di stress, le quali possono essere varie, per esempio febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, interventi chirurgici, infezioni importanti. Ragion per cui, il deficit di tale ormone, derivante da insufficienza surrenalica, sia essa primaria o centrale, deve essere individuato e trattato correttamente.

La diagnosi è basata sulla valutazione clinica associata a reperti di laboratorio: il riscontro di livelli di cortisolo plasmatico e ACTH bassi sono indicativi di insufficienza surrenalica centrale. Nel sospetto di tale condizione, il primo approccio è il dosaggio del cortisolo basale alle ore 8 del mattino: una concentrazione $< 3\mu\text{g/dl}$ è indicativa di deficit dell'ormone, mentre livelli $> 13\mu\text{g/dl}$ sono considerati normali; livelli intermedi tra questi due valori pongono indicazioni a ricorrere a test dinamici provocatori. Tra questi ricordiamo il test di tolleranza all'insulina (ITT: insulin tolerance test) e il test da stimolo con la corticotropina ACTH; l'ITT test è un test basato sul principio che l'ipoglicemia è un potente fattore di stress che determina una pronta risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con la secrezione di cortisolo ad azione controinsulare ed iperglicemizzante. Viene prima fatto un dosaggio di cortisolo basale e poi, in seguito alla somministrazione intravenosa di insulina, si dosa il cortisolo dopo 30, 60, 90 e 120 minuti; si considera normale un livello di cortisolo $\geq 20\mu\text{g/dl}$. Il test da stimolo con l'ACTH prevede due possibili opzioni in base alla di dose di ACTH

usata: la dose standard o una dose più bassa (ACTH low test), la quale è considerata molto efficace nel valutare la condizione di insufficienza surrenalica centrale nei bambini maggiori di due anni con normali cicli sonno-veglia e un normale livello di proteine sieriche. Nell'ACTH low test si somministra una dose minima di corticotropina sintetica (1 µg), si dosa il cortisolo basale e dopo 30 minuti dalla somministrazione di ACTH: valori < 16 µg/dl sono fortemente indicativi di insufficienza surrenalica centrale, mentre un valore >22 µg/dl permette di escludere tale condizione nei bambini (54).

Per quanto detto finora sul ruolo del cortisolo nel fronteggiare lo stress, una mancanza nel trattare il deficit di ACTH potrebbe essere fatale; poiché non tutti i pazienti con craniofaringioma sviluppano il deficit prima dell'intervento, ma potrebbero svilupparlo durante l'operazione, è essenziale che tutti i pazienti con CF vengano trattati con una dose da stress di glucocorticoidi immediatamente prima dell'operazione (29). Oltre alla dose per l'intervento, i pazienti con insufficienza surrenalica vengono trattati con terapia sostitutiva a lungo termine, ed in particolare con idrocortisone orale. La dose usata per l'insufficienza di tipo primario è di 9-12 mg/mq al giorno di idrocortisone per via orale, mentre nel caso di insufficienza surrenalica centrale, essendo spesso questa parziale, si può stare pensare di iniziare con una dose più bassa che andrà poi aggiustata sul senso di benessere fisico del paziente e modificata nel caso in cui si riscontrino rallentamento della crescita o un aumento di peso eccessivo; la terapia va assunta ogni 8 ore, tre volte al giorno, con la dose più alta nel mattino, così da simulare la secrezione fisiologica di cortisolo.

La crisi surrenalica è una situazione di emergenza dovuta ad un deficit di cortisolo in particolari situazioni stressanti, come ad esempio traumi, febbre, vomito, diarrea, infezioni, oppure inseguito ad una brusca interruzione della terapia sostitutiva; la crisi si manifesta con nausea, vomito, malessere generalizzato, dolori addominali, astenia, confusione, ipoglicemia, iponatremia, ipotensione grave fino ad arrivare allo shock ipovolemico e morte del paziente. Situazione acute di crisi surrenalica non sono molto frequenti, tuttavia è necessario istruire i pazienti ad affrontare tali situazioni di stress, tramite l'aumento della dose di idrocortisone in base alla severità dello stress, con un incremento che va dalle 2 alle 10 volte rispetto la dose di mantenimento; ad esempio, per stress severi come interventi di chirurgia maggiore spesso si incrementa fino a 100 mg/q al giorno in sei somministrazioni intravenose. Inoltre, se il soggetto riferisce più di un episodio al giorno di vomito, e quindi si ha l'impossibilità di assumere e assorbire la terapia per via orale, o di diarrea, è necessario

passare all'assunzione per via iniettiva per evitare l'insorgenza di shock ipovolemico e disidratazione (27,54).

1.7.1.6. DIABETE INSIPIDO CENTRALE

Nei pazienti con CF sottoposti ad interventi di neurochirurgia si riscontrano, nella fase acuta del post-operatorio, alterazioni dei bilanci idro-elettrici, con un quadro molto variabile che può andare dalla disidratazione al sovraccarico di fluidi e dall'ipernatriemia all'iponatriemia; in questa condizione di disturbi idro-elettrici quello predominante è il diabete insipido centrale (55).

Infatti, un danno alla regione ipotalamo-ipofisaria ed in particolare alla neuroipofisi può tradursi in un deficit di ADH, l'ormone antidiuretico, detto anche vasopressina, determinando il quadro clinico di diabete insipido di tipo centrale (27). L'ormone antidiuretico ha la funzione di concentrare le urine in risposta ad aumenti di osmolarità plasmatica: l'ADH agisce sui recettori V2 del nefrone aumentandone la permeabilità all'acqua e il riassorbimento di NaCl (56). Oltre ai craniofaringiomi, e quindi ai tumori intracranici come i germinomi, altre possibili cause acquisite di diabete insipido di tipo centrale sono l'istiocitosi a cellule di Langerhans, forme idiopatiche e forme vascolari (57).

Nella popolazione con craniofaringioma la frequenza del diabete insipido centrale ammonta a 16-55% nell'epoca precedente l'intervento chirurgico, arrivando anche all'80% nel post-operatorio; inoltre è stata notata un'interessante associazione tra diabete insipido centrale e l'obesità ipotalamica che caratterizza spesso i pazienti con CF: in uno studio condotto da *Andereggen et al.* è stato dimostrato che il diabete insipido centrale che si sviluppava in seguito al trattamento chirurgico era un fattore di rischio significativo ed indipendente per lo sviluppo a lungo termine dell'obesità, definendo la condizione di diabete insipido come un fattore utile per la valutazione del rischio di obesità ipotalamica nei pazienti con CF (58).

Il diabete insipido centrale, definito dal deficit di ADH, si differenzia dal diabete insipido periferico o nefrogenico caratterizzato invece da una resistenza all'ormone ADH ma con una sua normale secrezione. La condizione di diabete insipido è caratterizzata dalla poliuria, definita come un'eccessiva escrezione urinaria, maggiore di 2 l/mq/24h. In particolare, nel diabete insipido centrale la poliuria è ipo-osmolare (densità urinaria <1005) ed è accompagnata da polidipsia, arrivando, il paziente, a bere fino a 10-15 l/die. Nei pazienti più giovani si può avere disidratazione, vomito, stipsi, febbre, disturbi del sonno, irritabilità,

disturbi della crescita. In aggiunta, è stato riscontrato che nel 40% dei soggetti con diabete insipido centrale, sono presenti anche altri sintomi oltre alla polidipsia e alla poliuria, ed in particolare, nei soggetti la cui causa di diabete insipido era un tumore intracranico, si è notato l'associazione con deficit visivi (56,57).

L'approccio diagnostico del diabete insipido centrale prevede in prima istanza valutare l'effettiva presenza di poliuria con un bilancio idrico delle 24 ore; dopodiché, si definisce l'osmolarità urinaria: nei bambini e negli adolescenti, un valore $< 700-800$ mOsm/Kg, insieme ad un valore di sodiemia > 143 mmol/L e un'osmolarità plasmatica >295 mOsm/Kg possono essere indicativi di diabete insipido.

Se non è possibile diagnosticare il diabete insipido tramite le valutazioni sopra citate, si può ricorrere al test di deprivazione idrica e alla valutazione con la somministrazione della DDAVP, ovvero un analogo della vasopressina. Per il test di deprivazione idrica sono sufficienti 7 ore, durante le quali il soggetto deve essere sottoposto a stretta sorveglianza e il test va interrotto se la perdita di peso è superiore al 5% rispetto all'inizio e/o se la sodiemia diviene $> 143-145$ mmol/L e/o l'osmolarità plasmatica aumenta oltre 295 mOsm/kg e/o l'osmolarità urinaria arriva a valori normali. È possibile porre la diagnosi di diabete insipido centrale se dal test risulta una iperosmolarità plasmatica (>300 mOsm/L) associata con un'ipo-osmolarità urinaria (<300 mOsm/L e/o un rapporto osmolarità urine/plasma <1) e poliuria (il paziente urina più di 4-5 ml/kg/h per 2 ore consecutive dopo l'intervento); invece, la somministrazione di DDAVP permette di fare diagnosi differenziale tra il diabete insipido di tipo centrale e quello nefrogenico, il quale presenta una resistenza all'azione dell'ormone (59).

Va ricordato inoltre, che nei pazienti con un deficit di ACTH e di ADH, nel quadro più ampio di panipopituitarismo, una condizione di deficit di ACTH non trattata potrebbe nascondere le manifestazioni del diabete insipido, poiché una carenza di ACTH aumenta il rilascio dell'ADH stesso (29).

Nei pazienti sottoposti a trattamenti chirurgici per tumori intracranici, spesso si riscontra un'insorgenza acuta del diabete insipido centrale, caratterizzato da un andamento trifasico: nelle prime 24-48 ore post-intervento si ha una manifestazione tipica del diabete insipido centrale, seguita poi da una fase in cui si ha un'inappropriata secrezione di ADH (SIADH: syndrome of inappropriate ADH secretion). In questa fase il paziente è euvolemico con iponatriemia, ritenzione di liquidi e quindi ipo-osmolarità, e osmolarità urinaria >100 mosml/kg; il trattamento di questa fase prevede la restrizione idrica e, se necessario,

soluzione salina ipertonica. La terza fase è il ritorno ad una situazione di diabete insipido che può essere permanente o transitoria (55,60).

Il trattamento del diabete insipido di tipo centrale prevede l'assunzione dell'analogo della vasopressina, la desmopressina (Ddvp), disponibile in formulazione orale, intranasale e iniettabile per via parenterale (59).

1.7.2. SINDROME IPOTALAMICA

In una buona percentuale di pazienti con craniofaringiomi (35%) si presenta una sindrome clinica, dovuta al danno ipotalamico riportato dal tumore stesso, caratterizzata: da aumento di peso fino a situazioni obesità, detta obesità ipotalamica; alterazioni degli equilibri idro-elettrici e mancato controllo del senso sete; alterazione dei ritmi circadiani e della termoregolazione, della frequenza cardiaca e pressione arteriosa; irregolarità del sonno; alterazioni comportamentali. Valutando poi post-operativamente i pazienti con CF è stato notato che tale percentuale risulta aumentata dal 65% all' 80% (61,62).

1.7.2.1. OBESITÀ IPOTALAMICA

I CF sono una patologia comprendente diversi fattori di rischio per lo sviluppo di una delle principali sequele di questi tumori, ovvero l'obesità ipotalamica (hypothalamic obesity, HO); questa patologia deriva proprio dal danno che il CF e il suo trattamento chirurgico determinano all'ipotalamo (63); non solo i CF, ma anche altri tumori interessanti quest'area, quali germinomi ed astrocitomi, possono essere caratterizzati da questo tipo di obesità (64). Questo tipo di obesità si caratterizza per astenia, diminuzione dell'attività fisica, iperfagia, diminuzione del senso della sazietà e una severa obesità, risultando poi in una qualità della vita ridotta a causa delle severe comorbidità metaboliche (65).

Sebbene tale obesità possa essere presente già alla diagnosi di CF e quindi derivare dal danno che il tumore stesso causa ai nuclei ipotalamici, un aumento di peso è riscontrato

prevalentemente nei primi 6-12 mesi dopo il trattamento chirurgico. Infatti, nonostante la gestione ottimale dei deficit ipofisari che si riscontrano in questi pazienti, un incremento ponderale nel post-operatorio può arrivare anche al 55%, per poi riscontrare una stabilizzazione nell'aumento di peso nei follow-up a lungo termine (64).

Alcuni studi, tra cui lo studio di *Elowe-Gruau et al.* dimostrano come un trattamento conservativo nei confronti dell'ipotalamo, con l'uso di nuove tecniche radioterapiche determini una riduzione dell'aumento di peso e dunque dell'insorgenza di obesità nel post-operatorio (21), tuttavia tali approcci più moderni e conservativi non possono prevenire l'insorgenza di HO in tutti i pazienti, soprattutto in coloro nei quali il danno è già avvenuto a causa del tumore stesso.

L'ipotalamo è connesso, tramite sinapsi dirette, al sistema limbico, che regola la motivazione a mangiare e i sistemi di ricompensa, ed è responsabile, insieme ad altre strutture, della regolazione del peso corporeo e del controllo energetico; in particolare nella regione anteriore con il nucleo paraventricolare, nella porzione mediale con i nuclei arcuato e ventromediale (VMH: ventromedial hypothalamus) e nella regione posteriore con i nuclei dorsomediale e l'area ipotalamica posteriore, l'ipotalamo regola la fame, la sazietà e il bilancio energetico. Il nucleo arcuato genera peptidi oressizzanti come AgRP (agouti-related peptide), il neuropeptide Y e peptidi anoressizzanti quali la proopiomelanocortina (POMC), precursore dell'ormone stimolante l' α -melanocita (α -MSH) che ha un'azione riducente l'appetito e quindi l'introito di cibo (63,65); stimoli periferici quali la grelina determinano un'attivazione dei neuroni secernenti AgRP, con un effetto oressizzante, mentre stimoli derivanti dal senso della sazietà quali leptina, insulina, GLP-1 attivano i neuroni secernenti POMC con un effetto anoressizzante (64).

Un danno ai nuclei secernenti AgRP si può tradurre in una riduzione dell'appetito e determinare un basso peso corporeo fino ad arrivare a situazioni estreme come la cachessia. Questa condizione clinica, nota come sindrome diencefalica è un'atipica manifestazione dei CF, molto rara; ciò nonostante, una condizione di sindrome diencefalica non esclude che il paziente con CF non incrementi di peso: infatti, i pazienti con un basso BMI al momento della diagnosi hanno poi sviluppato un aumento di peso verso l'obesità simile a quello con un BMI normale o alto (66).

Al contrario una perdita dei neuroni POMC risulta in una situazione di obesità. Infatti, un danno a tali nuclei altera l'integrazione tra stimoli ormonali della fame (insulina e leptina) e il senso di sazietà periferico, traducendosi in un eccessivo introito calorico e una riduzione

del consumo di energie con il risultato finale di un aumento di peso che può essere anche severo; poiché la qualità della vita dei pazienti affetti da CF o da altri tumori soprasellari è gravemente compromessa proprio a causa di questa obesità, interventi che vadano a contrastare l'HO sono fortemente necessari (63,64).

Inoltre, questi nuclei sono coinvolti nel controllo del sia del sistema nervoso simpatico che di quello parasimpatico: con il sistema simpatico regolano la temperatura corporea, la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca, ma anche il consumo di energie, e la stimolazione all'attività fisica; con il braccio parasimpatico del sistema autonomo, agiscono sul metabolismo glucidico, tramite la secrezione di insulina.

La distruzione di tali nuclei ipotalamici comporta manifestazioni cliniche specifiche che contribuiscono allo sviluppo dell'HO nei pazienti con CF; i sintomi in questione possono essere categorizzati nei seguenti domini:

- disordini psicosociali, in particolare disturbi del comportamento, alterazione della sfera sociale, emotiva e neurocognitiva, con una qualità di vita ridotta;
- iperfagia e un'alterazione dell'equilibrio tra gli ormoni che regolano l'appetito; infatti, un danno ai nuclei VMH e arcuato determina un aumento ponderale proprio a causa della mancata regolazione dei segnali periferici e centrali per la sazietà;
- disturbi del sonno per danni al nucleo soprachiasmatico, con alterazioni della corretta secrezione di melatonina e cortisolo che sono associate ad una riduzione del tempo totale di sonno, riduzione della qualità del sonno, dell'attività fisica giornaliera, determinando un impatto negativo non solo sulla sonnolenza giornaliera ma anche sull'indice di massa corporea (BMI);
- diminuzione del consumo energetico: il danno ipotalamico può causare una riduzione dell'attività del sistema autonomo simpatico, con una riduzione globale del metabolismo energetico che, associata ad una ridotta attività fisica, contribuisce allo sviluppo di obesità;
- iperinsulinemia; nei pazienti con CF può essere presente un eccesso di attività del sistema autonomo parasimpatico, il quale con un eccesso di stimolazione vagale determina un'eccessiva secrezione di insulina, ormone per il quale è dimostrata una correlazione positiva con l'incremento ponderale per il suo effetto anabolico sul metabolismo lipidico;
- ipopituitarismo; i nuclei posteroventricolari dell'ipotalamo agiscono in senso regolatorio sull'attività dell'ipofisi. Dunque, una loro lesione si traduce in una mancata secrezione degli ormoni della ghiandola pituitaria e degli ormoni periferici da questi stimolati, ed in

particolare con deficit di quelli coinvolti nel controllo del metabolismo basale, quali GH, ormoni tiroidei e testosterone.

Le conseguenze dell'obesità su questi pazienti sono numerose, avendo tale condizione un impatto negativo sulla qualità della sopravvivenza a lungo termine. Difatti, gli effetti a lungo termine nei soggetti con HO sono alterazioni dei ritmi circadiani, aumento della fatica, aumento della sonnolenza diurna, disturbi respiratori come dispnea e apnee durante il sonno, deficit di memoria, squilibri neuropsicologici, senza dimenticare le problematiche cardiovascolari che l'obesità può comportare, quali patologie cardiovascolari aterosclerotiche, diabete mellito di tipo 2, e la sindrome metabolica (63,65).

Il trattamento dell'obesità ipotalamica è tutt'ora un argomento di studi, poiché, a causa dei meccanismi che la determinano, i trattamenti convenzionali di primo livello, quali esercizio fisico e dietoterapia, risultano essere scarsamente efficaci.

Nel momento in cui i cambiamenti nello stile di vita risultano inefficaci, si può pensare ad un approccio farmacologico per il trattamento dell'obesità. Attualmente, nei soggetti in età pediatrica, l'unico farmaco disponibile è l'*Orlistat* (tetraidrolipostatina), inibitore delle lipasi, il quale sembra favorire la perdita di peso e promuovere un cambiamento comportamentale (67).

Tuttavia, nel corso degli anni sono stati proposti diversi approcci farmacologici per trattare l'HO basati proprio sui meccanismi fisiopatologici alla base di questa condizione. Infatti, basandosi sull'osservazione che nei soggetti con danni all'ipotalamo ci sia una ridotta risposta simpatica all'ipoglicemia, è stato proposto di trattare tale disordine con derivati anfetaminici, come *Elfers et al.* che ha riscontrato una riduzione dell'introito di cibo e uno stimolo alla perdita di peso con l'uso di metilfenidato (68). Un altro target farmacologico è l'ossitocina, un ormone ipotalamico che determina soppressione dell'appetito in condizioni normali; è stato dunque ipotizzato che un danno ai neuroni ipotalamici, nelle strutture anteriori, secernenti ossitocina possa essere coinvolto nello sviluppo di HO. Pertanto, sono stati proposti dei tentativi terapeutici con tale ormone, che hanno determinato un miglioramento nell'iperfagia e nella perdita di peso, ma l'attuale conoscenza su questo approccio è ancora basata su pochi case reports (4).

L'ultimo step per il trattamento dell'obesità è la chirurgia bariatrica, Le indicazioni per poter applicare tale procedura nei pazienti obesi sono le seguenti:

- Un BMI ≥ 35 kg/m² con almeno una comorbidità severa, come diabete mellito di tipo 2, apnee notturne moderate-severe, ipertensione endocranica idiopatica, steatosi epatica non alcolica (NAFLD: non alcoholic fatty liver disease) con un grado di fibrosi elevato.
- Un BMI ≥ 40 kg/m² con comorbidità meno severe, quali apnea notturna lieve, ipertensione, dislipidemia, intolleranza glucidica.

I pazienti eleggibili a tale intervento sono: pazienti adolescenti con obesità severa da lungo tempo, con fallimento di precedenti tentativi nel cambiamento dello stile di vita o tentativi farmacologici, con un supporto socio familiare adeguato, capaci di aderire al follow-up post-operatorio e con la capacità di esprimere un consenso informato (67).

Le tecniche di chirurgia bariatrica che hanno dimostrato i migliori effetti per il trattamento dei pazienti con HO sono quelle definite irreversibili, quali *sleeve gastrectomy*, *bypass gastrico Roux-en-Y* e *diversione biliopancreatica*, nonostante queste siano quelle che vanno maggiormente incontro a controversie di tipo medico, etico e legale quando applicate nei pazienti pediatrici (69).

1.7.3. COMORBIDITÀ ASSOCIATE ALL'OBESITÀ: LA SINDROME METABOLICA

Per sindrome metabolica si intende quella condizione clinica caratterizzata dalla presenza di diabete (o pre-diabete) ed insulino resistenza con almeno altre due alterazioni tra: ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia o una riduzione del colesterolo- HDL ed obesità centrale (27).

L'eziologia della sindrome metabolica è tutt'ora incerta, sebbene le cause maggiormente additate sia l'insulino-resistenza e l'obesità, due condizioni strettamente correlate; la prima dispone allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 proprio per la mancata risposta dei tessuti periferici all'azione dell'insulina, combinata con un'insufficiente capacità delle β cellule pancreatiche di superare tale resistenza: la mancata azione dell'insulina fa sì che l'omeostasi glicemica venga meno con una conseguente iperglicemia. Ancora, in un contesto di resistenza insulinica da parte del tessuto adiposo, si ha una maggiore attività lipolitica con un'aumentata immissione in circolo di acidi grassi liberi provocando un danno di tossicità

diretta a livello epatico, muscolare e pancreatico. Allo stesso tempo, l'obesità si associa da un lato ad un aumento di fattori pro-infiammatori, quali TNF- α , resistina, interleuchina 6 (IL-6) che hanno un effetto negativo sulla sensibilità insulinica e rilascio di chemochine con un effetto negativo sulla sensibilità insulinica, dall'altro lato ad una riduzione delle adiponectine con effetti metabolici positivi come la leptina e adiponectina; si evidenzia quindi un rapporto tra obesità viscerale ed insulino resistenza. Inoltre l'insulino resistenza è un fattore predisponente la disfunzione dell'endotelio che, insieme ad un'alterazione del metabolismo lipidico, sono connessi con l'insorgenza di dislipidemia aterogena; tutte queste condizioni insieme si traducono in uno stato di ipertensione, alterazione del metabolismo glucidico, rischio di formazione di placche aterosclerotiche, ipercoagulabilità e predisposizione al danno cardiovascolare (27).

L'obesità ipotalamica dovuta al danno ipotalamico è una delle principali cause di obesità refrattaria ai trattamenti che conduce all'insorgenza di patologia cardiovascolare aterosclerotica, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica (65). Nella popolazione di pazienti con craniofaringioma sono stati condotti diversi studi per valutare l'incidenza della sindrome metabolica e i risultati che ne sono derivati sono molto diversi: Wijnen et al. riportano una percentuale del 46%, mentre altri arrivano anche fino al 67%. Nel loro studio, *Wijnen et al.*, hanno valutato 178 pazienti con craniofaringioma dopo un follow-up di 16 anni: in quasi la metà dei soggetti si è riscontrata la condizione della sindrome metabolica (70).

Nei pazienti con craniofaringioma si riscontra un rischio aumentato di morte prematura proprio a causa della presenza di patologie cardio e cerebro vascolari; tali patologie sono spesso correlate al trattamento del tumore e ai danni alle strutture neurovascolari come l'ipotalamo, l'ipofisi, il nervo ottico e le carotidi. Ancora, questi soggetti sono sottoposti a trattamenti radiologici e farmacologici che potrebbero incrementare il rischio di sviluppare la sindrome metabolica. Infatti, sebbene le alterazioni visive, di frequente riscontro in tali pazienti, non si siano dimostrate di significanza statistica per il rischio di sindrome metabolica, queste sono comunque associate a difficoltà nell'intraprendere attività fisica, e una ridotta attività fisica è notoriamente associata al rischio di insorgenza di sindrome metabolica (70). Tra i soggetti sottoposti a trattamento radioterapico è stata riscontrata un'associazione tra quest'ultimo e l'obesità; questo aumento del rischio di sviluppare obesità associato al danno indotto dalla radioterapia potrebbe essere dovuto all'insorgenza di resistenza alla leptina, all'iperinsulinemia e alla disfunzione del sistema nervoso autonomo

causati dal danno alle strutture ipotalamiche (65). Dunque, esiste l'evidenza che il danno ipotalamico sia responsabile dell'insorgenza di morbidità cardiovascolare; dallo studio di *Holmer et al.* si è dimostrato che il rischio cardiovascolare e i livelli insulinici fossero molto più alti nei soggetti con CF ed un interessamento ipotalamico rispetto a coloro senza tale coinvolgimento. Inoltre, il BMI era elevato in entrambi i sessi, e questo, insieme alla resistenza all'azione della leptina, era il più importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari (71). In aggiunta, sembra che il rischio per patologie cardiovascolari sia incrementato nelle donne con CF con una non adeguata terapia sostitutiva estrogenica, o con una induzione della pubertà ritardata, associato con un deficit di ormoni androgeni (71).

Poiché i pazienti con craniofaringioma sono molto frequentemente deficitari dell'ormone della crescita GH, si è pensato di valutare gli effetti di tale deficit e poi della terapia sostitutiva sul profilo cardiovascolare: su una popolazione molto ampia di soggetti affetti da GHD, il 42.3% riportava i criteri per rientrare nella condizione di sindrome metabolica (72); infatti, il GHD è stato associato al riscontro di alcune componenti della sindrome metabolica quali aumento dell'adiposità, dislipidemia, disfunzione endoteliale, insulino-resistenza (73). Tuttavia nello studio condotto da *Attanasio et al.*, la terapia sostitutiva con GH non è stata associata ad un miglioramento della prevalenza di sindrome metabolica in questa popolazione, nonostante i precedenti studi attestanti l'efficacia del GH su alcuni fattori di rischio cardiovascolari (riduzione della massa grassa ed incremento di quella magra, con un effetto positivo sul profilo lipidico) (74) ed il riscontro, nello studio di *Attanasio et al.*, di una significativa riduzione, dell'obesità centrale dopo tre anni di trattamento con terapia sostitutiva con GH (72).

CAPITOLO 2: STUDIO

2.1. INTRODUZIONE

I soggetti con craniofaringiomi ad esordio in età pediatrica hanno una qualità di vita compromessa nella maggior parte dei casi, a causa delle sequele a lungo termine, come conseguenze del danno ipotalamico causato dalla massa tumorale stessa o dal trattamento oncologico. In particolare, questi soggetti sono affetti da alterazione degli assi ormonali, da un'alta prevalenza di deficit di GH, spesso da una grave obesità, definita ipotalamica e da deficit staturali. L'obesità ipotalamica rappresenta un fattore di rischio significativo per sviluppare malattia cardiovascolari e la sindrome metabolica (46); è perciò necessario un follow-up nel tempo e l'identificazione dei fattori di rischio per tali sequele, al fine di assicurare un'efficace terapia. Tra le terapie messe in atto per trattare tali sequele a lungo termine, si annoverano le terapie ormonali sostitutive e tra queste la terapia sostitutiva con rhGH; la diagnosi di deficit di GH ed il suo adeguato trattamento hanno un impatto rilevante sulla prognosi staturale; da determinare, invece, l'impatto sul BMI e sul rischio cardiovascolare.

2.1. RAZIONALE DELLO STUDIO

La qualità di vita è spesso compromessa in pazienti con craniofaringioma ad esordio in età pediatrica, a causa degli esiti a lungo termine della patologia e del trattamento. In particolare, l'obesità severa e il difetto di crescita che caratterizzano tale patologia risultano severamente invalidanti, mettendo, in aggiunta, il paziente, a rischio di patologia cardio-vascolare futura. Allo stato attuale le dosi di ormone della crescita somministrate risultano variabili e spesso sotto-dosate in base al range terapeutico indicato in altre condizioni di GHD pediatrico, per verosimili ragioni di sicurezza che tuttavia risulta essere garantita dai dati attualmente disponibili. È possibile che il profilo metabolico di rischio cardio-vascolare possa modificarsi con dosi maggiori di GH. Obiettivo del nostro studio è quindi analizzare gli outcomes di statura, BMI e del metabolismo gluco-lipidico in un'ampia casistica multicentrica di CF diagnosticati in età pediatrica in Italia a partire dagli anni 2000, al fine di rilevare eventuali differenze in base alla strategia terapeutica messa in atto. Il fine ultimo è ottimizzare le terapie a nostra disposizione per migliorare tali outcomes a lungo termine e migliorare la qualità della vita di soggetti affetti da CF pediatrico.

2.2. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio retrospettivo multicentrico coinvolgente 16 centri italiani.

2.3. OBIETTIVI

Obiettivo primario:

- Valutare l'impatto della terapia con GH (si/no) e della dose di GH a regime sostitutivo sul BMI nel tempo.

Obiettivi secondari:

- Valutare l'impatto della terapia con GH (si/no) e della dose di GH a regime sostitutivo sulla statura nel tempo e a statura definitiva;
- Valutare le relazioni tra la durata della terapia sostitutiva con GH, BMI e statura;
- Valutare le relazioni tra l'età di inizio della terapia sostitutiva con GH, BMI, statura e statura definitiva.
- Valutare in un sottogruppo di pazienti l'impatto del trattamento con GH (si/no) e della dose di GH sul metabolismo gluco-lipidico.

2.4. SOGGETTI E METODI

Tutti i pazienti con diagnosi di craniofaringioma in età pediatrica effettuata presso i 16 centri partecipanti a partire dall'anno 2000 sono stati inclusi nello studio. Ciascun centro ha raccolto i dati relativi a trattamento chirurgico (si/no, transcranico/transnasosfenoidale), recidive (si/no/data), terapie ormonali sostitutive (date di diagnosi, tipologia-ACTHD; TSHD, GHD, LH/FSHD, DIC e dosi dei relativi trattamenti sostitutivi eseguiti), dati antropometrici e biochimici disponibili a determinati punti ritenuti cruciali nella storia naturale del tumore; in particolare:

- alla diagnosi
- dopo 4-6 mesi dall'intervento chirurgico
- all'introduzione della terapia con GH
- all'avvio puberale

- al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita < 2 cm/anno)
- all'ultimo follow-up.

La presenza di difetti ormonali è stata determinata sulla base delle loro concentrazioni ematiche e dall'assunzione della rispettiva terapia di supplementazione, che consiste in glucocorticoidi (ipocortisolismo centrale-ACTHD), levo-tiroxina sodica (ipotiroidismo centrale-TSHD), steroidi sessuali (ipogonadismo ipogonadotropo-LH/FSHD) e desmopressina (diabete insipido-DIC).

Il deficit di GH è stato definito su base clinica (bassa statura e velocità di crescita patologica) e biochimica (picco di GH < 8 ng/ml in almeno due test farmacologici) in base alla nota AIFA 0039.

Al momento anamnestico durante la diagnosi di craniofaringioma sono stati evidenziati:

- Sintomi all'esordio, tra cui: cefalea, vomito, disturbi visivi, rallentamento puberale, pubertà precoce e diabete insipido.
- Durata dei sintomi in mesi.

All'evento chirurgico sono stati individuati inoltre: l'età all'intervento, l'istologia e la sede del tumore, le dimensioni, la via di accesso chirurgico, e il grado di resezione chirurgica della massa tumorale, le complicanze post-operatorie, la presenza di eventuali recidive, l'età alla recidiva, se questa precede o meno l'inizio della terapia con GH, il numero di recidive, la dose e il tipo di radioterapia post-chirurgia, se effettuata.

Valutazioni cliniche

I parametri clinici antropometrici rilevati sono: peso corporeo (kg), altezza staturale (cm, SDS) e target (SDS), BMI (kg/m^2 , SDS), pressione sistolica e diastolica (mmHg), circonferenza vita e fianchi (cm), velocità di crescita (cm/anno) e stadio di sviluppo puberale secondo Tanner.

Per la valutazione del BMI SDS abbiamo utilizzato le curve WHO, considerando obesi i soggetti con un BMI > 97° percentile />1.88 SDS in base alle linee guida WHO e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) (67).

Valutazioni biochimiche

Dal punto di vista biochimico è stata analizzata la concentrazione ematica di trigliceridi (mg/dL), colesterolo totale (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), insulina (mcU/mL),

glucosio (mg/dL), emoglobina glicata (%), GOT (U/L), GPT (U/L), gamma glutamil transferasi (U/L), sodio (mEq/L), urea (mg/dL), osmolarità plasmatica (mOsm/L), osmolarità urinaria (mOsm/L), IGF1 (ng/mL, SDS), FT₄ (pg/mL), TSH (mcg/mL), ACTH (pg/mL), cortisolo (mcg/dL), LH (mU/mL), FSH (mU/mL), 17 beta estradiolo (pg/mL) e testosterone (ng/mL), PRL (ng/mL). È stato inoltre calcolato l'indice di insulino-resistenza (HOMA-IR).

Mediante l'effettuazione dell'esame radiografico della mano e del polso di sinistra, è stata stimata l'età scheletrica, facendo riferimento all'atlante Greulich e Pyle.

2.5. 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.

2.6. RISULTATI

In una corte di 152 pazienti con craniofaringioma inclusi nello studio multicentrico retrospettivo, 117 sono stati trattati con ormone della crescita, 62 femmine e 55 maschi; dei 35 soggetti non in trattamento (18 femmine e 17 maschi)

- 4 non sono stati trattati poiché non presentavano un deficit dell'ormone della crescita
- 12 soggetti non sono stati valutati per tale deficit
- 8 non avevano a disposizione dati certi di inizio terapia con GH
- 11 non avevano inclusi i dati necessari
- 2 avevano un follow-up molto breve inferiore all'anno.

2.6.1. STORIA ONCOLOGICA DELLA CORTE DI PAZIENTI CON CF

I pazienti sottoposti a terapia con ormone della crescita inclusi nello studio hanno ricevuto una diagnosi di craniofaringioma ad un'età media di 8.4 anni, più tardivamente nei maschi, benché non ci sia una differenza significativa. Alla diagnosi i sintomi maggiormente presentati sono stati nel 53.8% dei casi cefalea, a seguire disturbi visivi nel 41% e vomito nel 22.2% dei casi.

Dei 117 pazienti con craniofaringioma, 116 sono stati sottoposti a chirurgia nell'arco di 6 mesi dopo la diagnosi e il 40% (47 soggetti) è stato trattato anche con radioterapia. Per quanto riguarda l'approccio chirurgico, il 31% ha ricevuto un approccio transnasofenoidale, mentre il 68.8% un approccio transcranico.

L'età media di inizio della terapia con GH, nonostante non presentasse differenze significative tra i due sessi, indica che la popolazione femminile ha iniziato la terapia prima di quella maschile (10.3 e 11.2 anni, rispettivamente; $P=0.2$). I pazienti sono stati sottoposti alla terapia per una media di 6.1 anni, arrivando ad avere un'età media all'ultima visita di circa 16.7 anni, la popolazione maschile presentava un'età significativamente maggiore rispetto alle femmine, (17.7 e 15.8 anni rispettivamente; $P=0.02$). Nei pazienti trattati con ormone della crescita il 39.3% ha avuto almeno una recidiva, con una media totale di 1.5 recidive nella popolazione generale, senza che vi fosse una differenza significativa tra i due sessi. Infine, la popolazione in esame presentava in media 4.1 difetti ormonali, senza differenze significative tra i sessi. (Tabella 6).

Tabella 6.Dati oncologici, sintomi all'esordio di malattia, tempistiche di trattamento con ormone della crescita nella corte di pazienti con CF in trattamento con GH.

	Femmine N=62	Maschi N=55	Corte totale N=117	P (Unpaired T test)
	Media± SD	Media± SD	Media± SD	
Età alla diagnosi di CF (anni)	7.8±4.3 (N=57)	9.2±3.6 (N=47)	8.4±4.0 (N=104)	0.09
Età alla chirurgia (anni)	8.2±4.2 (N=62)	9.3±3.8 (N=54)	8.7±4.0 (N=116)	0.1
Età start GH (anni)	10.3±4.2 (N=62)	11.2±4.0 (N=55)	10.7±4.1 (N=117)	0.2
Età ultima visita UV (anni)	15.8±4.7 (N=55)	17.7±5.1 (N=49)	16.7±5.0 (N=104)	0.05
Durata tp GH (anni)	5.7±3.6 (N=54)	6.5±4.2 (N=49)	6.1±3.8 (N=103)	0.6
	N (%)	N (%)	N (%)	Chiquadro
Cefalea all'esordio	35/62 (56.4%)	28/55 (50.9%)	63/117 (53.8%)	0.5
Vomito all'esordio	12/62 (19.3%)	14/55 (25.4%)	26/117 (22.2%)	0.3
Disturbi visivi all'esordio	24/62 (38.7%)	24/55 (43.6%)	48/117 (41%)	0.6
Approccio chirurgico				0.4
• TNS	16/57 (28%)	18/52 (34.6%)	34/109 (31.1%)	
• CT	41/57 (72%)	34/52 (65.3%)	75/109 (68.8%)	
RT si/no				0.2
• Si	22/62 (35.4%)	25/55 (45.5%)	47/117 (40.1%)	
• No	40/62 (64.5%)	30/55(54.5%)	70/117 (59.8%)	
Recidiva si/no				0.6
• Si	23/62 (37%)	23/55 (41.8%)	46/117 (39.3%)	
• No	39/62 (62.9%)	32/55 (58.1%)	71/117 (60.6%)	
Numero recidive (n)	1.6±1.2	1.4±0.7	1.5±0.9	0.5
Difetti ormonali (n)	4.1±1.0 (N=57)	4.1±0.6 (N=52)	4.1±0.8 (N=110)	0.9

2.6.2. DATI ANTROPOMETRICI E TEMPISTICHE DI TRATTAMENTO ALL'INTRODUZIONE DELLA TERAPIA CON GH

I 117 pazienti con craniofaringioma trattati con l'ormone della crescita hanno iniziato la terapia ad un'età media di 10.7 anni, le femmine avviate prima di quasi un anno, ma senza differenza significativa. In entrambi i sessi l'intervallo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della terapia è di 1.9 anni in media. All'inizio della terapia con GH i pazienti con craniofaringioma presentavano un'altezza media espressa in standard deviations (SDS) di -1.6 ± 1.2 SD che si riscontra simile in entrambi i sessi.

Dalla valutazione dei dati del BMI è presente un trend verso una differenza non statisticamente significativa, sia per il BMI espresso in kg/m^2 che per il BMI SDS calcolato secondo WHO; in particolare, all'introduzione della terapia sostitutiva ormonale, 113 pazienti presentavano un BMI espresso in kg/m^2 di 23.6 (1.9 SDS); la corte maschile tendeva ad avere valori maggiori rispetto a quella femminile.

Dai valori di BMI SDS secondo WHO è stato possibile classificare i pazienti in 3 categorie di composizione corporea: obesi per $\text{SDS} > 1.88$ (corrispondente a valori $> 97^\circ$ percentile), sovrappeso se tra > 1.036 e < 1.88 SDS (ovvero $> 85^\circ$ percentile) e normopeso se > -1.645 ($> 5^\circ$ percentile); dall'analisi di tali valori è risultato che all'inizio del trattamento i soggetti maschi erano più obesi rispetto alle femmine (63.6% e 43.8% rispettivamente, $P = 0.04$). Nel complesso la popolazione in esame era per più della metà obesa (53.6% di obesi) e al 19.6% in sovrappeso, risultando quindi che più dei 2/3 della popolazione era obesa o in sovrappeso al momento di iniziare la terapia con GH.

Inoltre, la corte maschile presentava una superficie corporea maggiore rispetto a quella femminile, con valori rispettivamente di 1.3 e 1.1 mq ($P = 0.05$). Allo stesso modo la pressione sistolica era significativamente maggiore nei maschi rispetto alle femmine (media nella corte totale di 104 mmHg, maschi 108 mmHg vs femmine 102 mmHg, $P = 0.04$); la pressione diastolica media nella corte totale era di 62.5 mmHg.

Nella popolazione all'inizio del trattamento i soggetti erano prevalentemente prepuberi, ovvero con uno stadio di Tanner 1 (75% della corte totale), mantenendo tale prevalenza in entrambi i sessi; in particolare il 75% dei pazienti era allo stadio Tanner 1, il 17.8% era tra il 2° e il 4° stadio e solo il 4.5% era arrivato a completa maturazione puberale (Tanner 5). (Tabella 7).

Tabella 7. Dati anagrafici, antropometrici e clinici nella corte di pazienti con CF e GHD all'inizio del trattamento con ormone della crescita

	Femmine N=62	Maschi N=55	Corte totale N=117	P (Unpaired T test)
	Media± SD	Media± SD	Media± SD	
Età allo start GH (anni)	10.3±4.2 (N=62)	11.2±4.0 (N=55)	10.7±4.1 (N=117)	0.2
Intervallo chirurgia e GH (anni)	2.0±1.8 (N=62)	1.8±1.8 (N=55)	1.9±1.8 (N=117)	0.6
Altezza SDS	-1.6±1.2 (N=56)	-1.6±1.2 (N=55)	-1.6±1.2 (N=111)	0.6
BMI (kg/m²)	22.7±5.3 (N=58)	24.6±6.4 (N=55)	23.6±6.0 (N=113)	0.1
BMI WHO SDS	1.7±1.4 (N=57)	2.1±1.6 (N=55)	1.9±1.5 (N=112)	0.1
Superficie corporea (mq)	1.1± 0.3 (N=53)	1.3± 0.4 (N=52)	1.2±0.4 (N=105)	0.05
PA sistolica (mmHg)	102.0±11.0 (N=37)	108±12.52 (N=31)	104.7±12.0 (N=68)	0.04
PA diastolica (mmHg)	62±8.3 (N=37)	63.2±9.0 (N=31)	62.5±8.6 (N=68)	0.6
	N (%)	N (%)	N (%)	
Stadio Prepubere	47/60 (78.3%)	39/52 (75%)	84/112 (75%)	0.7
Pubere	13/60 (21.6%)	13/52 (25%)	28/112 (25%)	
• Tanner 1	47/60 (78.3%)	39/52 (75%)	84/112 (75%)	
• Tanner 2-4	9/60 (15%)	11/52 (21.1%)	20/112 (17.8%)	
• Tanner 5	3/60 (5%)	2/52 (3.8%)	5/112 (4.5%)	
Obesità(>97° percentile)	25/57 (43.8%)	35/55 (63.6%)	60/112 (53.6%)	0.04
Sovrappeso (>85° percentile)	15/57 (26.3%)	7/55 (13%)	22/112 (19.6%)	0.07
Normopeso	18/57 (31.6%)	12/55 (21.8%)	30/112 (26.7%)	0.2

I 117 pazienti trattati con GH hanno ricevuto una dose media di 0.15 mg/ kg/settimana, senza differenza tra i due sessi; la differenza diventa significativa quando la dose viene valutata in mg/mq/settimana, con una dose maggiore nei maschi rispetto alle femmine (5.3 e 4.4 mg/mq/settimana, rispettivamente. P= 0.03).

Ricordando che la recidiva nei soggetti trattati con GH era del 39.3% (n= 46), con un 60.6% liberi da recidiva (Tabella 6), si è voluto valutare l'impatto del GH su tale aspetto: il 54.3% dei soggetti ha presentato una recidiva prima dell'inizio, mentre il 43.5% dopo. Il delta temporale tra la recidiva e l'inizio del GH è stato in media di -0.7 anni, indicando che la maggior parte delle recidive sono avvenute prima dell'inizio del GH. Focalizzandosi sui 20 soggetti che hanno presentato la recidiva dopo inizio GH, questa si verificava ad un'età

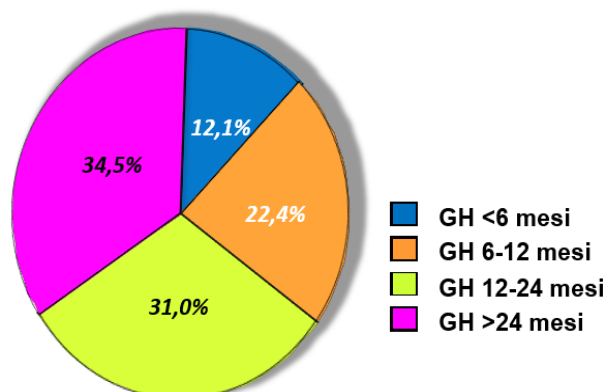
media di 11.4 ± 4.2 anni, mediamente 1.3 ± 1.3 anni dopo l'avvio terapeutico (18.6 ± 11.8 mesi dopo).

Analizzando l'intervallo temporale tra la chirurgia e l'inizio della terapia con GH, suddividendolo in 4 tempi, si evince che l'11.9% dei pazienti ha iniziato la terapia entro sei mesi dalla chirurgia, il 22,2% tra 6 e 12 mesi, il 30.7% tra 12 e 24 mesi e il 34.1% oltre i 24 mesi, con più del 60% dei soggetti trattati oltre un anno dall'intervento chirurgico, senza differenze di sesso. (Tabella 8; Grafico 1)

Tabella 8. Tempistiche e dosi di trattamento nella corte di pazienti con CF trattati con ormone della crescita

	Femmine N=62	Maschi N=55	Corte totale N=117	P (Unpaired T test)
	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD	
Dose di GH iniziale mg/kg/sett	0.14 \pm 0.05 (N=56)	0.16 \pm 0.1 (N=53)	0.15 \pm 0.1(N=109)	0.1
Dose di GH iniziale mg/mq/sett	4.4 \pm 1.8 (N=56)	5.3 \pm 2.6 (N=53)	4.9 \pm 2.2 (N=109)	0.03
Δ recidiva rispetto ad inizio GH (anni)	-1.2 \pm 2.5 (N=22)	-0.2 \pm 2.7 (N=23)	-0.7 \pm 2.6 (N=45)	0.2
	N (%)	N (%)	N (%)	
Inizio GH \leq 6 mesi da ch (A)	7/62 (11.3%)	7/55 (12.7%)	14/117 (11.9%)	0.9
Inizio GH 6-12 mesi da ch (B)	13/62 (20.9%)	13/55 (23.6%)	26/117 (22.2%)	
Inizio GH 12-24 mesi da ch (C)	21/62 (33.9%)	15/55 (27.3%)	36/117 (30.7%)	
Inizio GH >24 mesi da ch (D)	21/62 (33.9%)	19/55 (34.5%)	40/117 (34.1%)	
Recidiva pre-inizio GH	12/23 (52.2%)	13/23 (56.5%)	25/46 (54.3%)	0.9
Recidiva post-inizio GH	10/23 (43.5%)	10/23 (43.5%)	20/46 (43.5%)	

Grafico 1. Intervallo temporale chirurgia-GHS.



2.6.3. PROFILO METABOLICO ED ORMONALE DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON GH ALL'INIZIO DEL GH E ALL'UV

Analizzando il profilo biochimico-metabolico ed ormonale della corte di pazienti all'inizio del trattamento con GH si evidenzia che non sussiste alcuna differenza significativa tra i due sessi, ad eccezione del parametro IGF-1 SDS che è significativamente più basso nella popolazione maschile (IGF-1 SDS= -4.5 ± 1.4 ; $P=0.01$), con un valore medio nella popolazione totale di -3.6 SDS, nonostante il limite di numeri ridotti.

Con il limite di valori metabolici presenti non in tutta la corte in esame, la popolazione presentava un profilo lipidico tendente all'ipercolesterolemia totale (valori di riferimento: 80-180 mg/dL) ed LDL (valor di riferimento <100 mg/dL ottimale, >150 mg/dL rischio medio, >190 mg/dL rischio elevato), con un colesterolo HDL inferiore rispetto al range di normalità (55-100 mg/dL), e un valore medio di 52.4 mg/dL. Il profilo glucidico di questi soggetti mostrava normoglicemia, con un HbA1c (%) elevata, mentre l'insulina mostrava valori medi di 12.4 μ U/mL (valori medi patologici >15 μ U/mL). La valutazione dei parametri epatici mostra una tendenza a valori elevati per quanto riguarda le transaminasi GOT e GPT (valori di riferimento 0-40 U/L). All'ultima visita i valori biochimici sono significativamente migliorati rispetto all'introduzione del GH per il colesterolo totale (179.1mg/dL; $P=0.02$) ed LDL (105.7 mg/dl; $P=0.01$) e per le IGF-1 SDS (-0.6 ± 2.5 SDS; $P<0.001$), mentre si nota un trend di miglioramento per i valori epatici. I restanti valori non riportano miglioramenti significativi rispetto all'inizio della terapia con GH.

Tabella 9. Dati biochimici ed ormonali nella corte di pazienti con CF trattati con ormone della crescita a GHS e UV.

	Femmine N=62	Maschi N=55	Corte totale N=117	P (Unpaired T test)	Corte totale UV	Paired T test
	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD		Media ± SD	
Trigliceridi (mg/dL)	111.8± 142.2 (N=32)	106.2± 60.4 (N=29)	109.1± 110.2 (N=61)	0.8	118.7±66.3 (N=56)	0.8
Colesterolo totale (mg/dL)	198±60.0 (N=31)	184.4±33.0 (N=31)	191.2±48.0 (N=62)	0.3	179.1±36.5 (N=57)	0.02
HDL (mg/dL)	55.5±14.7 (N=26)	49.4±16.0 (N=28)	52.4±15.6 (N=54)	0.2	50.1±13.4 (N=55)	0.8
LDL (mg/dL)	127.5±37.9 (N=23)	113.0±29.0 (N=26)	119.8±33.5 (N=49)	0.1	105.7±33.7 (N=48)	0.01
Glicemia (mg/dL)	80.4±38.4 (N=46)	77.7±9.0 (N=42)	79.1±28.32 (N=88)	0.6	82.9±19.7 (N=73)	0.1
Insulina (µU/mL)	13.1 ± 19.2 (N=25)	11.6 ± 11.6 (N=19)	12.4 ± 15.7 (N=44)	0.7	16.9±11.2 (N=57)	0.6
HbA1c (%)	6.7±5.0 (N=16)	6.6±6.1 (N=19)	6.7±5.5 (N=35)	0.9	5.9±4.4 (N=35)	0.4
GPT (U/L)	34.5±43.3 (N=45)	40.2±44.8 (N=38)	37.3± 43.3 (N=83)	0.6	22.3±18.4 (N=60)	0.07
GOT (U/L)	31.5±18.3 (N=45)	30. 0± 9.5 (N=36)	30.8±15.0 (N=81)	0.6	24.0±12.4 (N=61)	0.06
GGT (U/L)	28.3± 34.2 (N=31)	53.03±129.8 (N=27)	39.8± 92.1(N=58)	0.3	18.3±12.8 (N=45)	0.3
FT4 (pg/mL)	11.9±2.5 (N=49)	11.7± 2.9 (N=49)	11.8±0.3 (N=98)	0.9	11.8±3.0 (N=87)	0.6
IGF-1 SDS	-2.8±2.3 (N=18)	-4.5±1.4 (N=17)	-3.6±2.1 (N=35)	0.01	-0.6±2.5 (N=24)	<0.001

2.6.4. VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI SINDROME METABOLICA NEI PAZIENTI TRATTATI CON GH

All'inizio della terapia con GH i soggetti in esame presentavano alterazioni dei parametri utilizzati per definire la presenza di sindrome metabolica in particolare: BMI, la pressione sistolica, i trigliceridi, il colesterolo HDL e la glicemia. Non sono sufficienti i dati relativi alla circonferenza vita, criterio essenziale per definire la sindrome metabolica in età pediatrica e adolescenziale, per cui i dati verranno commentati quali surrogati o fattori di rischio per sindrome metabolica.

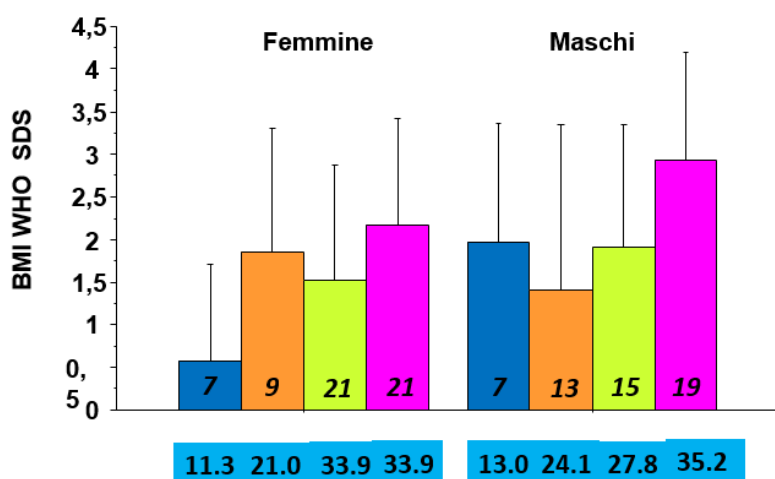
Valutando tali parametri in relazione al momento dell'inizio del GH, si evince che nei soggetti che hanno iniziato la terapia oltre l'anno i parametri per definire la sindrome metabolica erano più elevati rispetto a coloro che hanno iniziato prima, con una differenza significativa per il BMI WHO SDS tra le diverse classi temporali: infatti, coloro che hanno iniziato la terapia dopo i 2 anni, avevano un BMI di 2.5 ± 1.3 SDS vs 1.2 ± 1.4 per chi inizia entro i 6 mesi dalla chirurgia ($P=0.004$), 1.6 ± 1.7 per chi iniziava tra i 6 e i 12 mesi ($P=0.02$) e di 1.7 ± 1.4 per chi iniziava tra i 12 e i 24 mesi ($P=0.008$); inoltre, nonostante non sussista differenza tra i gruppi, è evidente che aumentando l'intervallo di tempo tra la chirurgia e l'inizio del GH aumenti anche la pressione sistolica mmHg.

Sorprendentemente, i valori di trigliceridi e HDL erano peggiori nel gruppo che ha iniziato terapia più precocemente rispetto a coloro che vi sono stati introdotti dopo 24 mesi, benché non sussista una differenza significativa; rimangono nella norma i valori glicemici. (Tabella 10; Grafico 2).

Tabella 10. Et , altezza e parametri per valutazione sindrome metabolica nella corte di pazienti con CF tratti con ormone della crescita.

	TOTALE	Chirurgia-GHS <6 mesi (A)	Chirurgia-GHS 6-12 (B)	Chirurgia-GHS 12-24 (C)	Chirurgia-GHS >24 (D)	P-Value Unpaired T test
Et� al GHS	10.7±4.0 (N=117)	9.7±4.0	11.6±4.7	9.8±3.8	11.3±3.8	A,B: 0.2 A,D: 0.2 B,C:0.1 C,D: 0.1
Altezza SDS	-1.6±1.2 (N=111)	-1.7±0.8	-2.1±1.3	-1.7±1.2	-1.3±1.2	A,D :0.2 B,D:0.02 C,D:0.06
BMI WHO SDS	1.9±1.5 (N=112)	1.2±1.4	1.6±1.7	1.7±1.4	2.5±1.3	A,D:0.004 B,D:0.02 C,D:0.008
PA sistolica (mmHg)	104.7±12.0 (N=68)	102.5±15.3	103.6±10.7	103.8±12.4	107.5±11.6	n.s
Trigliceridi mg/dL	109.2±110.2 (N=61)	120.8±83.6	88.1±52.1	131.7±193.5	107.3±58.8	n.s
HDL mg/dL	52.3±15.5 (N=54)	53.8±22.3	53.9±11.9	54.4±12.8	49.6±17.8	n.s
Glicemia mg/dl	79.1± 28.3 (N=88)	79.0±16.6	73.2±9.5	75.8±8.4	85.0±44.5	n.s

Grafico 2. BMI SDS in base all'intervallo chirurgia-GHS.



2.6.5. VALUTAZIONE PAZIENTI OBESI E NON OBESI TRATTATI CON GH

Abbiamo individuato i pazienti obesi nella popolazione di 117 soggetti con craniofaringioma come coloro che all'inizio della terapia avevano un BMI maggiore del 97° percentile, corrispondente a un BMI WHO SDS maggiore di 1.88 SDS; la restante parte è stata definita come non obesa, ovvero con un BMI non maggiore del 97° percentile.

Dall'analisi dei dati mostrata in Tabella 11 si evince che, benché non essendoci differenza significativa, gli obesi iniziavano la terapia un anno prima rispetto ai non obesi; l'altezza dei soggetti obesi era maggiore rispetto ai non obesi, -1.3 ± 1.2 SDS e -1.9 ± 1.2 rispettivamente ($P=0.002$); al contrario, come ci si aspetterebbe, il BMI WHO SDS era negli obesi di 2.9 ± 0.8 SDS, mentre nei non obesi era significativamente inferiore 0.6 ± 1.0 ($P<0.001$); anche la pressione sistolica era significativamente maggiore negli obesi. Tuttavia, avevano valori di colesterolo totale e LDL migliori rispetto ai non obesi, con una differenza significativa rispettivamente di $P=0.01$ e $P=0.02$, così come per i valori di trigliceridi, ma senza una differenza significativa tra i due gruppi. Per quanto riguarda il colesterolo HDL, questo era più basso nella popolazione obesa, in linea con quanto ci si aspetterebbe, con una $P=0.04$.

Il profilo epatico della popolazione obesa era maggiormente compromesso rispetto a quella non obesa con valori di GPT di 42.2 e 25.4 U/L rispettivamente, con $P=0.04$ e una tendenza verso la significatività per i valori di GOT, maggiori negli obesi. Ancora, la dose di GH era inferiore negli obesi rispetto ai non obesi, con una differenza significativa nella dose espressa in mg/kg/settimana (0.13 e 0.18 rispettivamente; $P=0.004$).

Valutando l'aspetto oncologico di questi soggetti, quelli obesi sono stati trattati per 73.3% con accesso transcranico (CT), il 20% con accesso trans-nasofenoidale (TNS), mentre nei non obesi si osserva una ripartizione più equa per il tipo di chirurgia, con il 55.7% sottoposto a trattamento transcranico e il 40.4% sottoposto a chirurgia trans-nasofenoidale; $P=0.02$. Infine, non si evidenzia differenza significativa per l'incidenza di recidiva nei due gruppi, essendo del 38.3% negli obesi e del 44.2% nei non obesi.

Tabella 11. Dati pazienti obesi e no, nella corte di pazienti con CF tratti con ormone della crescita.

	Obesi (>97°percentile) N= 60	Non Obesi (<97°percentile) N=52	P-Value Unpaired T test
	Media ± SD	Media ± SD	
Età GHS (anni)	10.3±3.8	11.2±4.2	0.2
Δ Chirurgia- GHS (anni)	2.2±1.8	1.7±1.9	0.2
Altezza SDS	-1.3±1.2 (N=60)	-1.9±1.2 (N=51)	0.002
BMI WHO SDS	2.9±0.8 (N=60)	0.6±1.0 (N=52)	<0.001
Pressione sistolica (mmHg)	107.4±10.6 (N=36)	101.7± 12.9 (N=32)	0.05
Pressione diastolica (mmHg)	61.2±8.8 (N=36)	63.7±8.3 (N=32)	0.2
Trigliceridi (mg/dL)	97.2± 50.1 (N=34)	125.2± 159 (N=25)	0.3
Colesterolo (mg/dL)	178.4± 30.1(N=37)	210.1± 62.3 (N=25)	0.01
HDL (mg/dL)	47.2± 14,1(N=31)	59.2± 14.9(N=23)	0.04
LDL (mg/dL)	110.0± 23.4(N=27)	131.9± 40.3 (N=22)	0.02
Insulina (mcU/L)	15.5± 19.4 (N=28)	7.0± 5.2(N=16)	0.09
Glicemia (mg/dL)	76.4± 10.0 (N=47)	83.0± 41.0 (N=39)	0.2
GPT (U/L)	42.2± 44.0 (N=46)	25.4± 18.2 (N=34)	0.04
GOT (U/L)	33.3± 17.9 (N=45)	27.9± 9.5 (N=34)	0.1
GGT (U/L)	31.1± 33.6 (N=35)	24.9± 28.0 (N=21)	0.5
FT4 (pg/mL)	10.0± 4.9 (N=53)	10.4± 5.5 (N=42)	0.7
Dose GH mg/kg/sett	0.13±0.06 (N=58)	0.18±0.08 (N=50)	0.004
Dose GH mg/mq/sett	4.7±1.8 (N=58)	5.2±2.7 (N=50)	0.2
	N (%)	N (%)	
Accesso chirurgico			0.02
• Transcranico	44/60 (73.3%)	29/52 (55.7%)	
• Trans-nasofenoidale	12/60 (20%)	21/52 (40.38%)	
Recidiva			0.5
• Si	23/60 (38,3%)	23/52 (44,2%)	
• No	37/60 (61,6%)	29/52 (55,7%)	

2.6.6. CONFRONTO TRA POPOLAZIONE DI CF ALL'INIZIO DELLA TERAPIA CON GH E ALL'ULTIMA VISITA

Di 117 pazienti presenti all'inizio della terapia con GH, all'ultima visita risultano 104 pazienti, di cui 55 femmine e 49 maschi, con un'età media totale di 16.7 anni. La durata della terapia con GH per la corte totale è stata di 6.4 anni, con una differenza tra maschi e femmine di 6.7 e 6.1 anni, rispettivamente.

Complessivamente all'ultima visita si osservano delle differenze significative rispetto all'inizio della terapia con GH per diversi parametri che sono stati presi in considerazione; la valutazione dell'altezza SDS all'ultima visita per la corte totale è di -0.5 ± 1.3 SDS, nei

maschi di -0.4 ± 1.3 SDS e nelle femmine di -0.6 ± 1.4 SDS evidenziando dunque un miglioramento rispetto alle altezze registrate all'inizio del GH ($P < 0.001$) (Grafico 3).

Invece, per quanto concerne la valutazione del BMI espresso in kg/m^2 si osservano valori incrementati rispetto all'inizio della terapia ($P < 0.001$), con valori nella corte totale di $27.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ e nei due sessi con le femmine di $27.2 \text{ kg}/\text{m}^2$ e nei maschi di $27.9 \text{ kg}/\text{m}^2$. Al contrario, riferendoci al BMI WHO SDS, questo risulta essere invece migliorato in maniera significativa, con valori della corte totale di 1.6 ± 1.5 SDS, senza differenza significativa nei due sessi (Grafico 4). Anche la superficie corporea risulta aumentata con valori maggiori nei maschi rispetto alle femmine (1.8 mq e 1.6 mq , rispettivamente, $P = 0.02$) e i parametri pressori con una media di 112.2 mmHg per la sistolica e 68.2 per la diastolica mmHg .

Dei 104 pazienti all'ultima visita il 76% era allo stadio pubere, in particolare 77.3% delle femmine e il 74.4% dei maschi, mentre i soggetti prepuberi erano il 23.9%. Globalmente nella corte si è assistito ad una riduzione dei soggetti obesi e sovrappeso, passando dal 53.6% al 49% per gli obesi, e dal 19.6% al 14.7% per i sovrappesi. Questa riduzione si rispecchia anche nella corte maschile di obesi, dal 63.6% all'inizio del GH al 52.1% all'ultima visita, mentre la corte femminile ha visto un incremento della popolazione obesa all'ultima visita; nel gruppo del sovrappeso si è riscontrata una riduzione importante per le femmine, dal 36.3% al 12.9%, nella popolazione totale la riduzione è stata dal 19.6% al 14.7% mentre in quella maschile si è riscontrato addirittura un incremento dei soggetti in sovrappeso.

Tabella 12. Parametri antropometrici nella corte di CF trattati con GH al GHS e UV.

	Femm. GHS N=62	Maschi GHS N=55	Totale GHS N=117		Femm. UV N=55	Maschi UV N=49	Totale UV N=104	P-Value Unpaired T test Totale	P-value Paired T test Totale
	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD		Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD		
Età (anni)	10.3±4. 2 (N=62)	11.2±4. 0 (N=55)	10.7±4. 1 (N=117)		15.8±4. 7 (N=55)	17.7±5. 1 (N=49)	16.7±5. 0 (N=104)	0.05	<0.001
Interv. Chir- GHS (anni)	2.0±1.8 (N=62)	1.8±1.8 (N=55)	1.9±1.8 (N=117)	Durata GH tp all'UV	5.7±3.6 (N=54)	6.5±4.1 (N=48)	6.1±3.8 (N=102)	0.4	
Dose mg/kg/s	0.14± 0.1 (N=56)	0.16± 0.1 (N=53)	0.15± 0.1 (N=109)	Dose mg/kg/s ett	0.11±0. 1 (N=47)	0.14±0. 3 (N=41)	0.12±0. 2 (N=88)	0.4	<0.001
Dose mg/mq/s	4.4± 1.8 (N=56)	5.3± 2.6 (N=53)	4.9±2.2 (N=109)	Dose mg/mg/ sett	3.6±1.9 (N=45)	3.9±2.2 1 (N=40)	3.7±1.9 (N=85)	0.7	0.003
Altezza SDS	-1.6±1.2 (N=56)	-1.6±1.2 (N=55)	-1.6±1.2 (N=111)		-0.6± 1.4 (N=55)	-0.4± 1.3 (N=48)	-0.5± 1.3 (N=103)	0.6	<0.001
BMI (kg/m2)	22.7±5. 3 (N=58)	24.6±6. 4 (N=55)	23.6±6. 0 (N=113)		27.2± 8.4 (N=54)	27.9± 7.5 (N=48)	27.5± 7.9 (N=102)	0.6	<0.001
BMI WHO SDS	1.7±1.4 (N=57)	2.1±1.6 (N=55)	1.9±1.5 (N=112)		1.6±1.6 (N=54)	1.7± 1.6 (N=48)	1.6± 1.5 (N=102)	0.8	0.01
SC (mq)	1.1± 0.3 (N=53)	1.3± 0.4 (N=52)	1.2±0.4 (N=105)		1.6± 0.5 (N=54)	1.8± 0.5 (N=48)	1.7± 0.5 (N=102)	0.02	<0.001
PA sistolica (mmHg)	102.0±1 1.0 (N=37)	108±12. 52 (N=31)	104.7±1 2.0 (N=68)		111.9±1 0 (N=36)	112.7± 10.6 (N=33)	112.2± 10.2 (N=69)	0.7	<0.001
PA diast.(m mHg)	62±8.3 (N=37)	63.2±9. 0 (N=31)	62.5±8. 6 (N=68)		69.2± 8.9 (N=36)	67.2± 10.2 (N=33)	68.2± 9.6 (N=69)	0.4	<0.001
	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)		
Stadio prepub.	44/56 (78.6%)	39/51 (76.5%)	83/107 (77.6%)		12/53 (22.6%)	11/43 (25.5%)	23/96 (23.9%)	0.7	<0.001
Stadio pubere	12/56 (21.4%)	12/51 (23.5%)	24/107 (22.4%)		41/53 (77.3%)	32/43 (74.4%)	73/96 (76%)		
Tanner 1	44 (78.6%)	39 (76.5%)	83 (77.6%)		12/53 (22.6%)	11/43 (25.5%)	23/96 (23.9%)		
Tanner 2-4	9/56 (16.1%)	10/51 (19.6%)	19/107 (17,7)		23/53 (52.8%)	13/43 (30.2%)	36/96 (37.5%)		
Tanner 5	3/56 (5.3%)	2/51 (3.9%)	5/107 (4.7%)		18/53 (33.9%)	19/43 (44.2%)	37/96 (38.5%)		
Obesità (>97° p.)	25/57 (43.8%)	35/55 (63.6%)	60/112 (53.6%)		25/54 (46.3%)	25/48 (52.1%)	50/102 (49 %)	0.6	0.3
Sovrap. (>85° p.)	15/57 (26.3%)	7/55 (12.7%)	22/112 (19.6%)		8/54 (12.9%)	7/48 (14.6%)	15/102 (14.7%)	0.9	0.4
Normo peso (>5° perc e<85° perc)	17/57 (29.8%)	12/55 (21.8%)	29/112 (25.8%)		21/54 (38.8%)	15/48 (31.2%)	36/102 (35.3%)	0.4	0.04

Grafico 3. Altezza SDS in base al sesso ai vari tempi nei pazienti con CF trattati con GH.

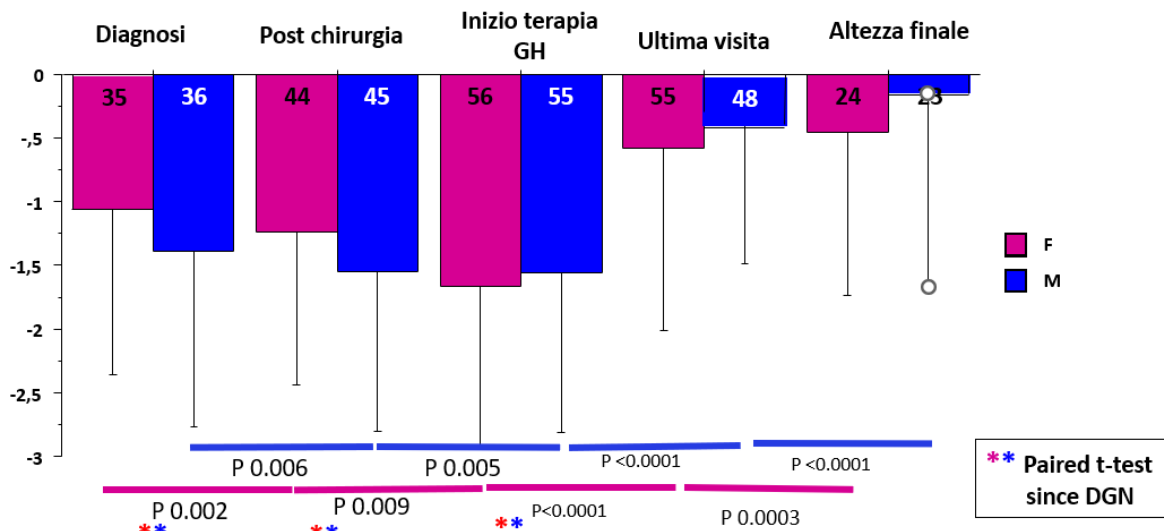
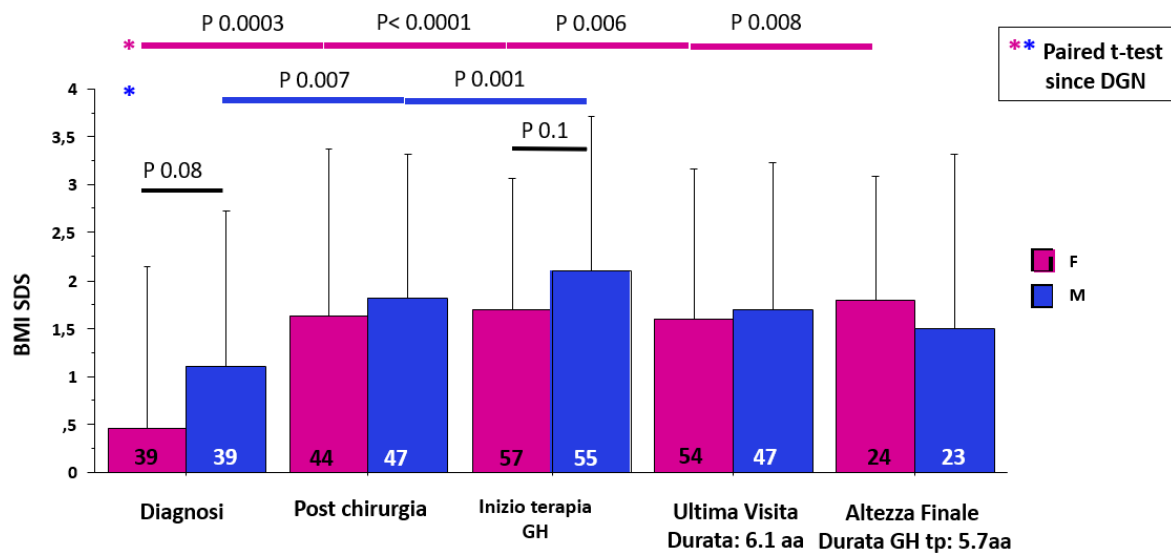


Grafico 4. BMI SDS in base al sesso ai vari tempi nei pazienti con CF trattati con GH.



2.6.7. VALUTAZIONE SECONDO L'APPROCCIO CHIRURGICO DEI PAZIENTI CON CRANIOFARINGIOMA TRATTATI CON GH E ALL'ULTIMA VISITA

Dalla valutazione dei pazienti trattati con GH secondo l'approccio chirurgico, 75 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia transcranica (CT) mentre 34 a trans-nasosfenoidale (TNS). Si osserva che i soggetti che hanno ricevuto chirurgia transcranica sono stati avviati alla terapia ormonale prima rispetto a coloro che hanno fatto chirurgia TNS, con una differenza media di quasi un anno ($P=0.006$). L'altezza in SDS e il BMI erano più elevati nei soggetti che hanno ricevuto CT: l'altezza era di -1.5 ± 1.1 SDS per CT mentre era di -1.8 ± 1.2 SDS per TNS senza differenza significativa; secondo il BMI WHO SDS il gruppo CT presentava valori di BMI SDS 2.1 ± 1.4 SDS, mentre nei TNS era di 1.3 ± 1.7 SDS ($P=0.005$); la superficie corporea e i valori pressori rimangono più elevati nel gruppo transcranico, senza una significativa differenza.

Analizzando la dose di GH in mg/kg/settimana e in mg/mq/settimana, si nota che è significativamente maggiore nel gruppo trattato con approccio TNS, ($P=0.004$ per entrambe le grandezze di misura): i soggetti sottoposti a CT hanno ricevuto una dose settimanale di 0.14 mg/kg, corrispondente a 4.6 mg/mq, mentre quelli sottoposti a TNS una dose settimanale di GH di 0.18mg/kg, corrispondente a 5.9 mg/mq.

Infine, nella popolazione all'inizio del trattamento si riscontra una differenza significativa nei due approcci chirurgici per quanto riguarda lo stadio puberale prevalentemente prepubere in entrambi i gruppi, con l'80% nel gruppo CT e 64.7% nei TNS ($P=0.04$).

Confrontando la popolazione all'inizio del GH e all'ultima visita secondo l'approccio chirurgico ricevuto, si osserva: i CT sono stati sottoposti a terapia con GH per 6.9 anni mentre i TNS per 3.9 anni, $P=<0.001$; la dose di trattamento settimanale è stata di 0.10 mg/kg, corrispondente a 4.0 mg/mq per i CT, mentre il gruppo TNS ha ricevuto una dose di 0.11 mg/kg, corrispondente a 3.8 mg/mq, senza differenza significativa.

L'altezza SDS ha beneficiato della terapia con GH con un incremento in entrambi i gruppi, con una media di -0.3 ± 1.3 SDS nei CT e di -0.7 ± 1.2 SDS nei TNS, senza una differenza significativa tra i due approcci, mentre per quanto riguarda il BMI WHO SDS si riscontra un miglioramento dei valori in entrambi i gruppi con una media di 1.8 ± 1.5 SDS per i CT e di 1.1 ± 1.7 nei TNS con una $P=0.06$.

In armonia con quanto sopra osservato, benché senza differenza significativa, si rileva che nel gruppo CT la % di obesi si è ridotta dal 58.6% al 46.6, mentre nei TNS dal 35.3% al 29.4%; una riduzione si osserva anche nel numero di soggetti sovrappeso.

Infine, in linea con uno sviluppo puberale ottimale, nel corso degli anni si è ridotto il numero di soggetti prepuberi ed aumentata la popolazione pubere che risulta essere del 64% nella corte CT e del 55.8 % nella corte TNS.

Grafico 5. Confronto CT vs TNS per il BMI SDS ai diversi intervalli nei pazienti con CF trattati con GH.

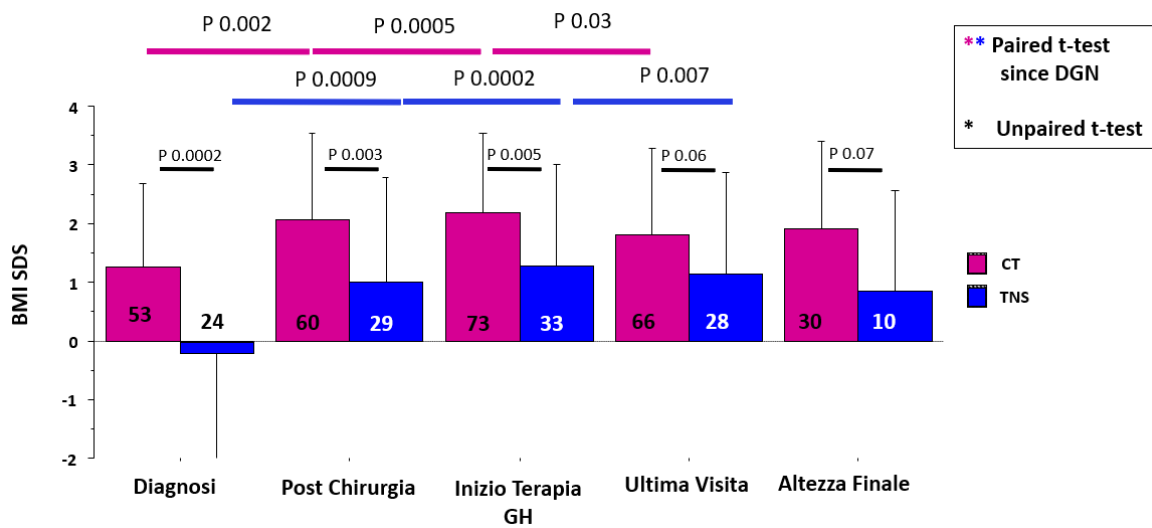


Tabella 13. Dati chirurgici nella corte di pazienti con CF tratti con ormone della crescita all'inizio del GH e all'ultima visita (UV).

	Accesso transcranico (N=75)	Accesso trans-naso sfenoidale (N=34)	P-Value Unpaired T test
	Media± SD	Media± SD	
Età allo start GH (anni)	10.0±4.0 (N=75)	11.6±4.0 (N=34)	0.06
Intervallo chirurgia-GH (anni)	2.0±1.6 (N=75)	1.2±1.1 (N=34)	0.006
Altezza SDS	-1.5±1.1 (N=72)	-1.8±1.2 (N=33)	0.3
BMI kg/m ²	23.9±6.0 (N=73)	22.4±5.6 (N=33)	0.2
BMI WHO SDS	2.1±1.4 (N=73)	1.3±1.7 (N=33)	0.005
Superficie corporea (mq)	1.2±0.4 (N=66)	1.2±0.3 (N=33)	0.4
PA sistolica (mmHg)	105.3±12.4 (N=43)	102.7±11.8 (N=22)	0.4
PA diastolica (mmHg)	62.8±8.4 (N=43)	61.9±9.6 (N=22)	0.7
Dose di GH (mg/kg/sett) GHS	0.14±0.6 (N=70)	0.18±0.08 (N=33)	0.004
Dose di GH (mg/mq/sett) GHS	4.6±1.7 (N=70)	5.9±2.9 (N=33)	0.004
	N (%)	N (%)	
Obesi (>97° percentile)			0.01
• Si	44/75 (58.6%)	12/34 (35.3%)	
• No	29/75 (38.6%)	21/34 (61.7%)	
Sovrappesi (>85° percentile)			0.3
• Si	17/75 (22.6%)	5/34 (14.7%)	
• No	56/75 (74.6%)	28/34 (82.3%)	
Stadio prepubere/pubere			0.04
Prepuberi (Tanner 1)	60/75 (80%)	22/34 (64.7%)	
Puberi (Tanner ≥2)	11/75 (14.6%)	11/34 (32.3%)	
Età ultima visita UV (anni)	16.8±4.9 (N=68)	15.3± 4.7 (N=28)	0.3
Altezza SDS UV	-0.3± 1.3 (N=67)	-0.7± 1.2 (N=28)	0.2
BMI WHO SDS UV	1.8± 1.5 (N=66)	1.1±1.7 (N=28)	0.06
Durata GH tp (anni) UV	6.9±4.0 (N=66)	3.9±3.1 (N=28)	<0.001
Dose di GH (mg/kg/sett) UV	0.10± 0.06 (N=58)	0.11±0.4 (N=24)	0.1
Dose di GH (mg/mq/sett) UV	4.0±2.1 (N=57)	3.8±1.9 (N=23)	0.8
	N (%)	N (%)	
Obesi (>97° perc) UV			0.1
• Si	35/75 (46.6%)	10/34 (29.4%)	
• No	31/75 (40%)	18/34 (52.9%)	
Sovrappesi (>85°perc) UV			0.9
• Si	9/75 (12 %)	4/34 (11.7%)	
• No	57 /75 (76%)	24/34 (70.5%)	
Stadio prepub/pubere UV			0.9
Prepuberi (Tanner 1)	16/75 (21.3%)	6/34 (17.6%)	
Puberi (Tanner ≥2)	48/75 (64%)	19/34 (55.8%)	

2.6.8. VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON CF A STATURA DEFINITIVA

Abbiamo valutato i pazienti della corte di CF in trattamento con GH che sono arrivati all'altezza finale (FH: final height), intesa come una velocità di crescita inferiore ai 2 cm/anno. Nella popolazione totale si osservano 49 soggetti, di cui 25 femmine e 24 maschi; l'età media è di 18 anni senza differenze tra i sessi. Complessivamente la durata della terapia con GH è stata di 5.7 anni con una dose settimanale in mg/kg di 0.10 e in mg/mq di 4.7, non si osservano differenze significative.

L'altezza finale risulta aver beneficiato della terapia con GH ($P < 0.001$): nella corte totale è di -0.3 ± 1.4 SDS confrontandola con quella all'inizio della terapia di -1.6 ± 1.2 SDS. Inoltre, si riscontra un miglioramento anche nel BMI SDS nella popolazione totale (1.6 ± 1.6 SDS) e in quella maschile (1.5 ± 1.8 SDS), ma non in quella femminile, senza differenze significative tra i sessi; tuttavia, non risulta esservi un miglioramento nel BMI in kg/m^2 che addirittura è aumentato rispetto ai valori riportati all'inizio della terapia con GH riportando un valore di 29.5 kg/m^2 alla visita FH.

Per quanto riguarda le IGF-1 SDS, con il limite di avere questo dato solo in un piccolo sottogruppo, le IGF-1 SDS risultano di -1.5 ± 2.6 SDS, senza una differenza significativa nei due generi, ma migliorate rispetto al valore all'inizio della terapia di -3.6 ± 2.1 SDS.

Con il limite dell'esiguità dei numeri della popolazione al FH, la quale è inferiore alla metà della corte totale, si riscontra che i pazienti obesi nella corte totale sono 46.8%, risultando ridotti rispetto all'inizio della terapia ormonale, così come nella corte maschile (43.7%), mentre si osserva un incremento della % di soggetti obesi nella popolazione femminile (50%), senza differenza significativa tra i due sessi. Ancora, la corte totale in sovrappeso è del 29.16%, risultando in un incremento rispetto all'inizio della terapia con GH.

Infine, coerentemente con l'età media al FH, si osserva che la popolazione pubere è del 95.5%, senza una differenza significativa tra i due sessi, mentre il 4.4% della popolazione è allo stadio prepubere (Tanner 1) riguardando solo 2 soggetti, entrambi maschi su una popolazione totale di 47 pazienti.

Tabella 14. Valutazione della corte di CF all'inizio della terapia con GH e all'altezza finale (FH).

	Femmine GHS N=62	Maschi GHS N=55	Corte totale GHS N=117	P (unpaired test)	Femmine FH N=25	Maschi FH N=24	Corte totale FH N=49	P (Unpaired test)	Paired T test Corte totale
	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD		Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD		
Età (anni)	10.3±4.2 (N=62)	11.2±4.0 (N=55)	10.7±4.1 (N=117)	0.2	17.6±3.1 (N=24)	18.6±2.1 (N=23)	18.0±2.7 (N=47)	0.2	<0.001
Durata GH tp (anni)	/	/	/		5.3±3.3 (N=24)	6.1±3.1 (N=23)	5.7±3.2 (N=47)	0.4	
Dose GH mg/kg/s	0.14±0.05 (N=56)	0.16±0.1 (N=53)	0.15±0.1 (N=109)	0.1	0.10±0.05 (N=22)	0.10±0.2 (N=17)	0.10±0.1 (N=39)	0.8	0.001
Dose GH mg/mq/s	4.4±1.8 (N=56)	5.3±2.6 (N=53)	4.9±2.2 (N=109)	0.03	4.1±3.4 (N=22)	5.4±10.8 (N=17)	4.7±7.5 (N=39)	0.6	0.9
Altezza SDS	-1.6±1.2 (N=56)	-1.6±1.2 (N=55)	-1.6±1.2 (N=111)	0.3	-0.5±1.3 (N=24)	-0.2±1.5 (N=23)	-0.3±1.4 (N=47)	0.5	<0.001
BMI (kg/m2)	22.7±5.3 (N=58)	24.6±6.4 (N=55)	23.6±6.0 (N=113)	0.1	29.5±8.0 (N=25)	29.4±8.5 (N=24)	29.5±8.2 (N=49)	0.9	<0.001
BMI WHO SDS	1.7±1.4 (N=57)	2.1±1.6 (N=55)	1.9±1.5 (N=112)	0.1	1.8±1.3 (N=24)	1.5±1.8 (N=23)	1.6±1.6 (N=47)	0.5	0.8
IGF-1 SDS	-2.8±2.3 (N=18)	-4.5±1.4 (N=17)	-3.6±2.1 (N=35)	0.01	-1.5±2.6 (N=12)	-1.5±2.6 (N=12)	-1.5±2.6 (N=24)	0.9	0.08
					N (%)	N (%)	N (%)		
Stadio prepub	47/60 (78.3%)	39/52 (75%)	84/112 (75%)	0.7		2/21 (9,5%)	2/45 (4,4%)	0.1	
Stadio pubere	13/60 (21.6%)	13/52 (25%)	28/112 (25%)		24/24 (100%)	19/21 (90.4%)	43/45 (95.5%)		
Tanner 1	47/60 (78.3%)	39/52 (75%)	84/112 (75%)			2/21 (9,5%)	2/45 (4,4%)		
Tanner 2-4	9/60 (15%)	11/52 (21.1%)	20/112 (17.8%)		9/24 (37.5%)	9/21 (42.8%)	18/45 (40%)		
Tanner 5	3/60 (5%)	2/52 (3.8%)	5/112 (4.5%)		14/24 (58.3%)	12/21 (57.1%)	25/45 (55.5%)		
Obesità (>97° p)	25/57 (43.8%)	35/55 (63.6%)	60/112 (53.6%)	0.04	12/24 (50%)	10/23 (43.7%)	22/47 (46.8%)	0.7	0.5
Sovrapp (>85° p)	15/57 (26.3%)	7/55 (13%)	22/112 (19.6%)	0.07	6/24 (25%)	5/23 (20.8%)	11/47 (22.9%)	0.8	0.6
PC nn	18/57 (31.6%)	12/55 (21.8%)	30/112 (26.7%)	0.2	6/24 (25%)	8/23 (33.3%)	14/47 (29.16%)	0.5	0.6

2.6.9. VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON CF IN TERAPIA CON GH DELL'IGG

Presso l'istituto di cura Giannina Gaslini erano presenti 34 pazienti con CF di cui 29 sono stati sottoposti a terapia con GH, 85% del totale quindi. L'età media era di 11.9 anni e presentavano un'altezza SDS di -1.5 ± 1.0 SDS con un BMI di 2.1 ± 1.3 SDS e IGF-1 di -3.7 ± 2.5 , con dosi di inizio di 0.15 mg/kg/settimana, senza differenze significative tra i sessi. Dopo una media di 5.8 anni di terapia con GH a dosi 0.10 mg/kg/settimana, all'UV i soggetti presentavano un'altezza di -0.5 ± 1.2 SDS con un trend verso la significatività per i maschi per un'altezza maggiore delle femmine (-0.2 ± 1.2 e -0.8 ± 1.1 , rispettivamente), BMI di 1.9 ± 1.4 SDS e IGF-1 di -0.6 ± 2.5 SDS senza differenze significative tra i sessi. Ad eccezione del BMI SDS che non riportano valori di P significativi, tutti gli altri parametri sono significativamente migliorati all'ultima visita rispetto all'inizio del GH.

Tabella 15. Valutazione corte in terapia con GH dell'IGG al GHS e all'UV.

	Femmine GHS N=14	Maschi GHS N=15	Corte totale GHS N=29	P (Unpaired test)	Femmine UV N=14	Maschi UV N=15	Corte totale UV N=29	P (Unpaired test)	Paired T test Corte totale
Età (anni)	11.5±3.8	12.4±4.7	11.9±4.2	0.6	17.3±5.4	18.3±6.5	17.8±5.9	0.7	<0.001
Durata terapia con GH	/	/	/		5.8±3.9 (N=14)	5.8±3.9 (N=15)	5.8±3.9 (N=29)	0.9	
Dose GH mg/kg/sett	0.15±0.1 (N=12)	0.15±0.1 (N=15)	0.15±0.1 (N=27)	0.9	0.1±0.1 (N=14)	0.1±0.1 (N=15)	0.1±0.1 (N=29)	0.9	0.004
Dose GH mg/mq/sett	4.9±2.2 (N=12)	5.1±2.5 (N=15)	5.0±2.3 (N=27)	0.8	2.9±2.3	3.2±2.6	3.1±2.4	0.8	0.01
Altezza SDS	- 1.7±1.3 (N=12)	- 2.0±1.6 (N=15)	- 1.5±1.0 (N=27)	0.3	- 0.8±1.1 (N=14)	- 0.2±1.2 (N=15)	- 0.5±1.2 (N=29)	0.1	<0.001
BMI WHO SDS	1.6±0.9 (N=12)	2.5±1.5 (N=15)	2.1±1.3 (N=27)	0.07	1.7±1.2 (N=14)	2.1±1.6 (N=15)	1.9±1.4 (N=29)	0.5	0.2
IGF-1 SDS	- 2.6±3.2 (N=9)	- 4.6±1.3 (N=10)	- 3.7±2.5 (N=19)	0.09	- 0.6±2.7 (N=12)	- 0.6±2.3 (N=12)	- 0.6±2.5 (N=24)	0.9	<0.001

2.6.10. ANALISI DI REGRESSIONE MULTIPLA PER LA PREVISIONE DEL BMI ALL'ULTIMA VISITA

Sulla base dei dati ottenuti dalle analisi precedenti sono stati costruiti modelli di regressione per la predizione del BMI all'ultima visita.

Secondo il modello 1 il 67,4% del valore del BMI SDS era predetto significativamente e indipendentemente dalla dose di GH iniziale (inversamente) e dal BMI SDS (direttamente) all'inizio del trattamento con GH, mentre la dose all'ultima visita non risultava predittiva. L'interpretazione dei risultati orienta verso l'importanza di una dose maggiore precoce di trattamento con GH, suggerendo inoltre che quanto è maggiore il BMI all'inizio del GH tanto maggiore resterà elevato nel tempo. (Tabella 16).

Tabella 16. Modello 1. Analisi multivariata per la predizione del BMI SDS all'ultima visita. Impatto della dose di GH.

BMI SDS UV

Model 1	β stand.	P value	Adj.R ²
Dose di GH UV (mg/kg/settimana)	-4.74	0.009	0.674
BMI SDS GHS	0.753	<0.0001	
Dose GH GHS (mg/kg/settimana)	0.327	0.86	

Nel modello 2 sono stati testati additionally la durata della terapia e l'età all'ultima visita. Il 75% del valore del BMI SDS era predetto dal modello; predittori significativi negativi e indipendenti erano la dose iniziale di GH e la durata della terapia, mentre predittori positivi e indipendenti il BMI SDS iniziale e l'età all'ultima visita. L'interpretazione dei risultati conferma l'impatto negativo sul BMI SDS all'ultima visita di una dose minore di GH precoce e di una durata terapeutica minore e l'impatto positivo/peggiorativo del BMI all'inizio del GH e dell'età all'ultima visita (Tabella 17).

Tabella 17. Modello 2. Analisi multivariata per la predizione del BMI SDS all'ultima visita. Impatto di dose di GH e durata.

BMI SDS UV

Model 2	β stand.	P value	Adj.R ²
Dose di GH UV (mg/kg/settimana)	-3.68	0.05	0.752
BMI SDS GHS	0.83	<0.0001	
Dose GH GHS (mg/kg/settimana)	2.71	0.13	
Durata GH tp (anni)	-0.15	<0.0001	
Età UV (anni)	0.11	0.0002	

Infine, nel modello 3 abbiamo valutato l'impatto di chirurgia e sesso sul BMI SDS all'ultima visita. Il modello risultava meno predittivo del valore del BMI SDS (12,6%) e né la chirurgia né il sesso risultavano predittori; si confermava la predittività negativa sempre della dose iniziale del GH. (Tabella 18)

Tabella 18. Modello 3. Analisi multivariata per la predizione del BMI SDS all'ultima visita. Impatto della chirurgia e del sesso.

BMI SDS UV

Model 3	β stand.	P value	Adj.R ²
Dose di GH UV (mg/kg/settimana)	-8.00	0.004	0.126
Chirurgia (CT vs TNS; CT=1)	0.38	0.29	
Sesso (M=1)	0.53	0.11	

2.7. DISCUSSIONE

Nei soggetti con craniofaringioma, un tumore spesso già presente alla nascita, poichè congenito, ma spesso diagnosticato tardivamente, può essere presente già nei primi 12 mesi di vita di questi pazienti un difetto della crescita, espresso come una ridotta lunghezza o una velocità di crescita ridotta; come manifestazione tardiva, un terzo dei pazienti presenta invece un aumento di peso a causa dell'obesità ipotalamica (2,10). L'obesità e la sindrome metabolica sono complicanze note nei pazienti affetti da craniofaringioma, che pongono tali soggetti ad elevato rischio cardio-vascolare; infatti, dai dati raccolti da vari studi scientifici si evince che questi soggetti presentano alterazioni di tutti i parametri che definiscono la sindrome metabolica, come riporta Tosta-Hernandez et al. nel loro studio (40) (Tabelle 3 e 5), ovvero tendenza ad un alterato metabolismo glucidico, lipidico nel contesto di un'elevata adiposità, in particolare viscerale. Pazienti diagnosticati tardivamente sono penalizzati anche da una bassa statura. Il trattamento medico a cui vengono sottoposti i soggetti con CF è finalizzato al ripristino del loro assetto ormonale e tra questi l'ormone della crescita (GH); per quanto concerne tale trattamento sono stati condotti numerosi studi per cercare di stabilirne la sicurezza e gli effetti sull'altezza e sull'obesità. È ormai assodato che tale terapia sia sicura in termini di non aumentato rischio di recidiva o secondi tumori nei soggetti pediatrici oncologici, benché ci siano ancora reticenze da parte di alcuni medici nel somministrarla soprattutto se è presente ancora un residuo tumorale o una massa tumorale non stabile. Una metanalisi recente (75) condotta su 512 pazienti in trattamento con GH ha dimostrato un effetto positivo e definitivo sul parametro dell'altezza che notoriamente beneficia di tale terapia nei soggetti che hanno ancora un margine di crescita a disposizione; per quanto riguarda il rischio metabolico sembra che la terapia con GH migliori il profilo lipidico e la qualità di vita, non sembra associato ad un aumentato rischio di diabete o di secondo tumore. Le linee guida orientano tuttavia verso il monitoraggio attento di tali complicanze in considerazione della mancanza di dati basati sull'evidenza sufficienti.

Per quanto riguarda il BMI e l'obesità vi sono discordanze a riguardo dell'effetto positivo operato dal GH; queste potrebbero essere in parte spiegabili da differenza di dosi e di tempistiche impiegate nel somministrare la terapia sostitutiva con GH. Tuttavia, la dose ottimale e sicura di GH in questi pazienti non è nota.

Nella nostra corte multicentrica italiana costituita da 152 pazienti con craniofaringioma seguiti in 16 centri endocrinologici, abbiamo focalizzato l'attenzione sull'impatto della

terapia con GH in 117 soggetti trattati con ormone della crescita, pari al 77% della corte. All'introduzione del trattamento ben il 53.6% ricadeva nella definizione di obesità secondo le curve WHO, con un 73.2% obeso o sovrappeso, pari dunque a circa i 2/3 della corte. Si assisteva ad una differenza di genere, con maschi più obesi e femmine maggiormente in sovrappeso. Al momento dell'avvio al GH il 75% della corte era ad uno stadio prepubere, indicando che tale popolazione fosse in una condizione tale da poter ancora migliorare l'outcome di altezza avendo una previsione di durata di trattamento maggiore prima della fusione delle cartilagini di accrescimento.

Impatto terapia con GH sull'obesità e BMI

Valutando l'impatto del GH sul BMI, nonostante tale terapia rappresenti solo uno dei fattori potenzialmente influenzanti, abbiamo riscontrato ad inizio GH un BMI medio di 1.9 ± 1.5 SDS, che all'ultima visita risultava di 1.6 ± 1.5 SDS dopo mediamente 6.1 anni di terapia con GH. Nel sottogruppo di pazienti che avevano raggiunto la statura definitiva (FH) (41.9% della corte), dopo un trattamento di 5.7 anni in media, il BMI risultava di 1.6 ± 1.6 SDS, con un miglioramento nella corte maschile, ma non in quella femminile.

Da questi dati si può dedurre che dopo una media di circa 6 anni, la popolazione con craniofaringioma, in trattamento con ormone della crescita, ha visto migliorare, seppur lievemente il proprio BMI SDS, con una riduzione delta (Δ) di -0.25 SDS, in particolar modo nella corte maschile con un Δ tra l'inizio della terapia e l'ultima visita di -0.38 SDS. Nelle femmine il miglioramento non sembra esserci stato, infatti, il BMI rimane pressoché invariato all'ultima visita con una riduzione non significativa.

Tale riscontro positivo si discosta da quanto analizzato in diversi studi presenti in letteratura (Tabella 3), come quello di *Tosta-Hernandez et al.*(40) che, con il limite di una dose di GH somministrata non nota, ha analizzato 14 soggetti con craniofaringioma di età media di 9.6 anni sottoposti a 7 anni di terapia con GH, riscontrando che il BMI di tali pazienti è aumentato nonostante la terapia; anche *Yuen et al.* (42), con il limite di avere analizzato una popolazione adulta, non ha riscontrato un miglioramento del BMI dopo 5 anni di trattamento con GH ad una dose di 0.6 mg/die.

Impatto della terapia con GH sull'altezza e sulla statura definitiva

Per quanto riguarda l'altezza SDS possiamo affermare che questo parametro ha beneficiato della terapia con GH molto meglio rispetto al BMI: la popolazione partiva da un'altezza SDS di -1.6 ± 1.2 SDS ad un'età media di 10.7 anni; dopo circa 6 anni di trattamento, all'UV si è riscontrato un incremento staturale significativo di $+1.1$ SDS, con valori medi nella corte totale di -0.5 ± 1.3 SDS. Tali risultati sono in linea con quanto riscontrato da altri studi come riportato in Tabella 2: diversi gruppi di ricerca, tra cui quello di *Geffner et al.* che ha analizzato la sua corte di 199 pazienti con un'età media di 7.8 anni per una durata di 3 anni, ad una dose di $0.16 \text{ mg/kg7settimana}$, e quello di *Price et al.* che ha analizzato la sua corte di 9.9 anni di media, per circa 6 anni, hanno riportato che, dopo un trattamento ormonale durato tra i 3 e 6 anni circa, si è ottenuto un incremento staturale in SDS tra 1.23 e 1.6 SDS (36,39).

Inoltre, se focalizzando sulla corte che aveva raggiunto la statura definitiva, considerando che si tratta del 41.9 % della corte totale, la statura media è risultata del -0.3 ± 1.4 SDS, con un delta di ben $+1.4$ SDS, risultato raggiunto nell'arco di circa 5.7 anni; le femmine arrivano più precocemente a statura definitiva di circa un anno, complice il fatto che la durata della terapia è stata inferiore rispetto ai maschi, seppur non significativamente, e che per loro, fisiologicamente, l'avvio puberale inizia prima o comunque veniva indotto nel caso di una diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo. Ciò nonostante, con il limite dei piccoli numeri, il miglioramento rispetto ai valori di partenza è fortemente significativo permettendoci di asserire quindi che la terapia sostitutiva con l'ormone della crescita permette di raggiungere un'altezza quasi ottimale per i soggetti con craniofaringioma che sono altamente penalizzati dal danno che tale neoplasia arreca alla statura; tale risultato è stato inoltre raggiunto anche grazie al fatto che il 75% della corte totale era prepubere, suggerendo che l'introduzione precoce della terapia, soprattutto in fase prepubere, non può che essere di vantaggio per questi soggetti.

Correlazione tra durata della terapia e outcome di BMI e statura

Contrariamente ai tumori maligni cerebrali per cui è indicata un'attesa di 12 mesi dalla guarigione dal tumore per l'avvio del trattamento con GH, o comunque 12 mesi di stabilità del residuo dopo decisione condivisa con l'oncologo di riferimento (32), nei craniofaringiomi il trattamento può essere iniziato a 6 mesi dopo la diagnosi, data la natura benigna del tumore stesso; la sua malignità risiede, infatti, solo nella sede di insorgenza. Volendo valutare l'impatto dell'intervallo tra l'intervento chirurgico e l'inizio del GH, la

corte è stata divisa in 4 gruppo temporali: coloro che hanno iniziato la terapia entro i 6 mesi dalla chirurgia, tra i 6 e 12 mesi , tra i 12 e i 24 mesi e oltre i 24 mesi; circa il 65% della corte ha iniziato il GH oltre l'anno, sottolineando che globalmente la comunità endocrinologica italiana tende a manifestare reticenza al trattamento, comportamento che potrebbe avere un impatto sulla condizione di obesità. Le linee guida sono state stabilite nel 2018, tuttavia, tale dato potrebbe “giustificare” la scelta dei medici endocrinologi; la corte, inoltre, raccoglie i pazienti diagnosticati dal 2000 in poi, confermando quindi la presenza di pazienti “vecchi” che sono stati trattati in epoca più incerta sulla safety del trattamento stesso. A conferma di un impatto positivo del GH sul BMI e negativo del ritardo di trattamento, soggetti che avevano intrapreso la terapia entro i 12 mesi dalla chirurgia presentavano, all'introduzione della terapia con GH un BMI minore con valori medi tra 1.2 ± 1.4 e 1.6 ± 1.7 SDS, mentre i pazienti che hanno iniziato il trattamento oltre l'anno erano decisamente penalizzati con BMI SDS superiore a 2 SDS. I nostri dati confermano che i pazienti con CF tendono ad aumentare il proprio BMI precocemente nel post-operatorio (maggiore incremento tra diagnosi e post-operatorio inteso come controllo entro 4-6 mesi dall'intervento); tuttavia questo elemento non è di incentivo ad introdurre precocemente una terapia con l'ormone della crescita, che potrebbe aiutare nel migliorare la composizione corporea di questi soggetti. Una ragione di ritardato trattamento è stata tuttavia ipotizzata in base all'altezza riscontrata all'inizio del GH nei 4 gruppi: infatti, i soggetti che hanno iniziato oltre i 24 mesi presentavano un'altezza di -1.3 ± 1.2 SDS, significativamente maggior rispetto a color che hanno iniziato la terapia entro i 6 mesi e tra i 6 e i 12 mesi che invece riportavano stature più basse, di -1.7 ± 0.8 e -2.1 ± 1.3 SDS, rispettivamente. Si evince che lo stimolo all'avvio del trattamento è potente se ci si trova davanti ad un paziente basso, ma non davanti ad un paziente obeso meno compromesso dal punto di vista staturale.

La durata della terapia con GH è stata complessivamente di 6.1 anni, introdotta precocemente nelle femmine, dopo un intervallo dalla chirurgia di 2 anni, ma con una dose di 0.14 mg/kg/settimana, inferiore rispetto ai maschi che partivano con 0.16 mg/Kg settimanali e con una durata inferiore di quasi un anno; tali aspetti complessivamente possono avere penalizzato il potenziale miglioramento che la terapia con GH avrebbe potuto indurre nel BMI di questa corte. Infatti, come sopra detto le femmine non mostrano una riduzione del BMI SDS durante la terapia, come invece è avvenuto, seppur lievemente, nella corte maschile.

L'ulteriore fattore penalizzante per il BMI, che si va ad aggiungere alle tempistiche di trattamento, è la dose terapeutica: considerando la dose di GH eseguita, mediamente di 0.15 ± 0.1 mg/kg/settimana oppure 4.9 ± 2.2 mg/mq/settimana, abbiamo verificato l'utilizzo di dosi in assoluto ridotte rispetto al range stabilito da NOTA AIFA 0039 di 0.025-0.035 mg/kg/die. Si è inoltre osservato che durante il trattamento le dosi sono state ridotte fino ad arrivare ad una dose media di 0.12 mg/kg/settimana, con la differenza tra sessi riscontrata all'inizio del GH che si conferma anche all'ultima visita, quando si nota che le femmine vengono trattate con dosi inferiori rispetto ai maschi penalizzandole per BMI ed altezza.

La dose di GH dev'essere decisa in base all'andamento clinico, in particolare la velocità di crescita e il recupero staturale, e solitamente si basa sulla titolazione delle IGF-1 per età e sesso, mantenendo i valori entro le $+ 2$ SDS, secondo le linee guida internazionali (32). Purtroppo, non si è potuta verificare con certezza l'aderenza alla titolazione delle IGF-1, per utilizzo di kit diversi per centro, e mancata disponibilità di calcolo di IGF-1 SDS in tutti i pazienti; da quello che abbiamo potuto osservare nei pochi pazienti per cui era disponibile il valore di IGF-1 SDS si nota che c'è stato un incremento, benché non significativo, rispetto all'inizio della terapia, arrivando ad una media di -1.5 ± 2.6 SDS.

Popolazione obesa e no, correlazione con terapia con GH

L'obesità era presente alla diagnosi di CF ma soprattutto dopo l'intervento chirurgico, con circa il 50% dei soggetti obesi all'introduzione della terapia con GH, presentando un BMI SDS di -2.9 ± 0.8 SDS, il quale era significativamente maggiore rispetto alla corte non obesa che riportava un BMI di 0.6 ± 1.0 SDS ($P=0.002$). Ciò nonostante, i primi sono stati trattati con una dose inferiore rispetto ai non obesi (0.13 mg/kg/sett e 0.18 mg/kg/sett, rispettivamente; $P=0.004$), decisione che potrebbe essere compresa se si valuta non il BMI ma l'altezza SDS, la quale era significativamente più compromessa nei non obesi (-1.9 ± 1.2 SDS). Tuttavia, al contrario di quanto ci si aspetterebbe, il profilo lipidico era maggiormente compromesso nella popolazione non obesa, sia per quanto riguarda il colesterolo totale che LDL e i trigliceridi, mentre un danno epatico identificabile probabilmente con una steatoepatite era maggiormente presente negli obesi.

Si evince inoltre che la chirurgia con CT, più demolitiva, ha contribuito in maniera importante a determinare l'obesità post-chirurgica dei soggetti obesi in quanto circa il 73.3% aveva ricevuto questo tipo di approccio chirurgico, contro il 20% che ricevuto una chirurgia TNS. Dall'analisi della popolazione suddivisa secondo il criterio obesità si può evincere che coloro che rientravano nel criterio $>$ del 97° percentile, benché maggiormente compromessi

per quanto riguarda la composizione corporea e quindi maggiormente esposti a un rischio cardio-vascolare sono stati trattati con dosi inferiori di ormone della crescita, riducendo così le possibilità di migliorare un outcome fondamentale per la salute di questi pazienti.

Approccio chirurgico e outcome di BMI e statura

Analizzando l'approccio chirurgico che è stato proposto, si nota che 1/3 della corte è stato trattato con approccio chirurgico trans-nasofenoidale (TNS), mentre più del 60% dei pazienti è stato sottoposto a craniotomia (CT). Inoltre, il 40% circa ha avuto almeno una recidiva e in accordo con tale dato, la stessa percentuale è stata sottoposta a radioterapia. I soggetti che avevano ricevuto una chirurgia TNS, avevano al GHS un'età maggiore ma partivano da altezze inferiori rispetto alla CT, benché non significativamente; hanno, infatti, ricevuto una dose significativamente maggiore di GH all'introduzione del trattamento rispetto alla CT. Tuttavia, questo non sembra essere stato sufficiente per raggiungere un'altezza che fosse almeno pari a quella della controparte CT, complice sicuramente il fatto che nei TNS la terapia è durata significativamente meno, 4 anni contro i quasi 7 della corte che ha ricevuto craniotomia. Nella corte multicentrica, tali dati puntano al fatto che soggetti trattati con approccio TNS sono pazienti "più recenti". Dall'analisi della popolazione obesa si nota che i soggetti obesi, al momento dell'inizio della terapia sottoposti a CT erano il 58.6% contro il 35.3% degli obesi con TNS, con BMI all'introduzione del GH di 2.1 ± 1.4 SDS e 1.3 ± 1.7 SDS, a supporto di studi che argomentano che un approccio più conservativo, per via trans-nasofenoidale, sembra essere più protettivo per lo sviluppo di obesità nel postoperatorio.

Inoltre, confrontando l'evoluzione della corte fino all'UV, le dosi maggiori somministrate nella popolazione TNS hanno avuto un effetto positivo sul BMI e sulle % di obesi all'ultima valutazione: questi risultano essere di 1.1 ± 1.7 SDS con 29.4% di soggetti obesi contro valori di BMI significativamente maggiori (1.8 ± 1.5 SDS), e il 46.6% di obesi nella corte CT.

Sindrome metabolica, profilo biochimico e terapia con GH

All'inizio della terapia con GH i soggetti in trattamento presentavano alterazione di alcuni parametri che individuano la sindrome metabolica, quali BMI, la pressione sistolica, i trigliceridi, il colesterolo HDL e la glicemia. Infatti, al di là del già discusso BMI elevato, i

pazienti presentavano ipercolesterolemia e una tendenza verso l'alto dei valori di trigliceridi mantenendo ancora una glicemia e valori pressori normali. Dopo circa 6 anni di trattamento con GH, i valori biochimici si sono modificati nel corso degli anni arrivando all'ultima visita ad avere una significativa riduzione del colesterolo totale ed LDL ma non dei trigliceridi né un aumento del colesterolo HDL. I valori pressori si sono mantenuti nella norma così come la glicemia senza variazioni degne di nota. Un trend verso una diminuzione significativa si nota per i parametri epatici che all'inizio del GH indicavano un danno d'organo indicativo di steatoepatite. Dunque, il trattamento non ha migliorato gli indici di sindrome metabolica che all'inizio erano alterati, tuttavia, è riuscita a migliorare i valori di colesterolo totale e LDL che sono comunque da considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, in armonia con quanto evidenziato dalla recente metanalisi del 2018 (75).

Terapia con GH e recidiva

Nonostante sussista ancora il timore che l'introduzione della terapia con GH possa determinare un aumento del rischio di recidiva, le evidenze sono concordi invece nel definirne al sicurezza, come evidenziato da *Darendeliler et al.*, che ha condotto un grosso studio multicentrico includendo 1038 pazienti pediatrici trattati con craniofaringioma riscontrando un'incidenza di recidiva del 11.7%; anche in altri studi condotti a livello internazionale (34–37) hanno riportato risultati in linea con quanto risulta dal nostro lavoro, ovvero che la terapia con GH non aumenta il rischio di recidiva in questi pazienti; infatti, nel 40% circa dei soggetti che ha avuto recidiva non c'è differenza statistica nell'incidenza di recidiva prima o dopo inizio della terapia: nella popolazione totale il 54.3% ha avuto recidiva prima dell'inizio della terapia, mentre il 43.5% dopo, confermando ancora una volta che l'introduzione della terapia non solo è necessaria in queste popolazioni ma è anche sicura per quanto riguarda il rischio di recidiva.

Corte dell'IGG

Nel sottogruppo di 29 pazienti trattati con GH c/o l'IGG, (85% della popolazione con craniofaringioma presso l'IGG), le dosi di GH medie all'introduzione della terapia erano di 0.15 mg/kg/settimana o 5 mg/mq/settimana con un valore iniziale di IGF-1 SDS di -3.7 ± 2.5 SDS, all'ultima visita di -0.6 ± 2.5 SDS (dato disponibile per 24 pazienti) e alla transizione di -2.9 ± 2.4 SDS (dato disponibile solo per 12 pazienti). All'ultima visita si

riscontra un significativo miglioramento per quanto riguarda l'altezza ($P < 0.001$) ed in particolare nella corte maschile che ha riportato risultati in statura di $-0,2 \pm 1.2$ SDS, con IGF-1 significativamente aumentate. Invece il BMI non sembra aver tratto beneficio dalla terapia in nessuno dei due sessi riportando valori di poco ridotti rispetto al momento di introduzione del GH. Dunque, i risultati ottenuti presso l'istituto Gaslini sono in linea con quanto riportato dalla corte totale sottoposta a terapia, riportando un miglioramento certo in altezza SDS ma senza progressi importanti per la composizione corporea dei soggetti trattati.

Complessivamente la terapia con GH ha determinato un miglioramento netto sulla statura dei soggetti trattati con quest'ormone riuscendo ad incrementare i valori SDS di ben 1.1 SDS, sia nei maschi che nelle femmine. Risultati così positivi non si riscontrano per il BMI SDS che risulta sì migliorato ma non in maniera così decisiva; la riduzione è stata di solo 0.25SDS con una differenza significativa solo nella corte maschile di -0.38 SDS rispetto all'inizio della terapia. La corte femminile risulta dunque non aver beneficiato della terapia e le possibili cause possono essere ricercate nella durata della terapia, che abbiamo detto essere stata inferiore, e con una dose che all'introduzione della terapia che non era pari alla corte maschile. L'obesità, caratteristica fondamentale della popolazione con CF in generale, così come nella popolazione del nostro studio, ha mostrato di seguire l'evoluzione del BMI, riportando delle riduzioni % dei soggetti obesi all'ultima visita lievissime e non significative. Questo è probabilmente spiegato dal fatto che la dose di GH somministrata ai pazienti obesi è stata inadeguata nonostante questi soggetti fossero gravemente compromessi dal danno tumorale stesso e, in aggiunta, dal trattamento chirurgico craniotomico che è risultato essere prevalente nella popolazione obesa.

L'attenzione va posta anche sulla dose di GH che questi pazienti hanno ricevuto all'inizio e nel corso degli anni; infatti, benché alcuni parametri hanno riportato miglioramenti importanti in seguito a tale terapia, si segnala che le dosi di GH somministrare sono state inadeguate rispetto ai range consigliati dalle linee guida ($0.025-0.035$ mg/kg/die). In particolare, abbiamo notato che le femmine rispetto ai maschi, gli obesi rispetto ai non obesi, e coloro che hanno ricevuto craniotomia CT rispetto ai TNS sono stati trattati con dosi minori determinando così uno svantaggio per migliorare il proprio stato di salute per queste sottoclassi. In aggiunta, va ricordato che quasi i 2/3 della popolazione sono stati avviati alla terapia ben oltre i 12 mesi, inficiando ulteriormente sul BMI di questi pazienti ed andando ulteriormente a penalizzare chi tra, i soggetti trattati, aveva ricevuto una dose non adeguata.

Analisi di regressione multipla hanno confermato che la dose iniziale di GH e la durata del trattamento predicevano negativamente, significativamente e indipendentemente il BMI all'ultimo controllo, confermando che dosi maggiori e una durata di trattamento più lunga avrebbero avuto un impatto migliorativo su tale outcome.

Oltre all'efficacia della terapia con GH, va ribadita la sua sicurezza per i pazienti oncologici che vi sono sottoposti: non si è riscontrato un aumento delle recidive in seguito alla sua introduzione, rimanendo pressoché uguale tra il prima e il dopo, in linea con gli studi scientifici che garantiscono che il rischio di recidiva non è influenzato da una terapia che con somatotropina.

2.8. CONCLUSIONI

Nei soggetti con craniofaringioma è necessario ed essenziale introdurre la terapia con GH per andare ad agire sulle due principali sequele che si riscontrano in tali pazienti a causa del danno ipotalamico indotto dalla massa tumorale stessa e/o dall'intervento chirurgico: l'obesità e la bassa statura. In particolare, essi trarrebbero un vantaggio decisamente migliore dalla terapia con GH se venissero trattati con dosi idonee e in maniera tempestiva rispetto allo sviluppo puberale e all'intervento chirurgico; a tal proposito, va sottolineato che un intervento trans-sfenoidale sembra essere maggiormente protettivo per l'obesità rispetto ad una craniotomia ed è dunque da preferire al momento della chirurgia se le condizioni lo permettono.

Infine, questa terapia non determina un aumento dell'incidenza di recidive nella popolazione trattata ed è dunque necessario ripensare ai timori che si hanno al riguardo, al fine di incentivarne l'utilizzo, in maniera consona, laddove necessario, e poter assicurare coloro che si prendono cura dei soggetti pediatrici della sua sicurezza, per superare le reticenze sia dei genitori che del personale sanitario.

Bibliografia:

1. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AMM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro-Oncol.* 1 luglio 2015;17(7):1029–38.
2. Otte A, Müller HL. Childhood-onset Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 27 settembre 2021;106(10):e3820–36.
3. Zucchini S, Di Iorgi N, Pozzobon G, Pedicelli S, Parpagnoli M, Driul D, et al. Management of Childhood-onset Craniopharyngioma in Italy: A Multicenter, 7-Year Follow-up Study of 145 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 febbraio 2022;107(3):e1020–31.
4. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primer.* dicembre 2019;5(1):75.
5. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet.* febbraio 2014;46(2):161–5.
6. Brastianos PK, Santagata S. ENDOCRINE TUMORS: BRAF V600E mutations in papillary craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* aprile 2016;174(4):R139–44.
7. Boekhoff S, Bison B, Eveslage M, Sowithayasakul P, Müller HL. Craniopharyngiomas presenting as incidentalomas: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Pituitary.* ottobre 2019;22(5):532–41.
8. Mortini P, Losa M, Pozzobon G, Barzaghi R, Riva M, Acerno S, et al. Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series: Clinical article. *J Neurosurg.* maggio 2011;114(5):1350–9.
9. Müller HL. The Diagnosis and Treatment of Craniopharyngioma. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9–10):753–66.
10. Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal Study on Growth and Body Mass Index before and after Diagnosis of Childhood Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 luglio 2004;89(7):3298–305.
11. Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchel AMM, Eveslage M, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. *Eur J Endocrinol.* dicembre 2015;173(6):853–62.
12. Müller HL. Preoperative staging in childhood craniopharyngioma: standardization as a first step towards improved outcome. *Endocrine.* gennaio 2016;51(1):1–3.
13. Prieto R, Pascual JM, Hofecker V, Winter E, Castro-Dufourny I, Carrasco R, et al. Craniopharyngioma adherence: a reappraisal of the evidence. *Neurosurg Rev.* aprile 2020;43(2):453–72.

14. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* luglio 2011;165(1):17–24.
15. Warmuth-Metz M, Gnekow AK, Müller H, Solymosi L. Differential Diagnosis of Suprasellar Tumors in Children. *Klin Pädiatr.* novembre 2004;216(6):323–30.
16. Drapeau A, Walz PC, Eide JG, Rugino AJ, Shaikhouni A, Mohyeldin A, et al. Pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* novembre 2019;35(11):2133–45.
17. Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kaur R, Ivan ME, Aranda D, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus.* aprile 2010;28(4):E5.
18. Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH. Surgical Management of Craniopharyngiomas in Children: Meta-analysis and Comparison of Transcranial and Transsphenoidal Approaches. *Neurosurgery.* 1 settembre 2011;69(3):630–43.
19. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. *Neuro-Oncol.* 1 agosto 2012;14(8):1070–8.
20. Bogusz A, Boekhoff S, Warmuth-Metz M, Calaminus G, Eveslage M, Müller HL. Posterior hypothalamus-sparing surgery improves outcome after childhood craniopharyngioma. *Endocr Connect.* maggio 2019;8(5):481–92.
21. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinou C, et al. Childhood Craniopharyngioma: Hypothalamus-Sparing Surgery Decreases the Risk of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 giugno 2013;98(6):2376–82.
22. Zhu W, Li X, He J, Sun T, Li C, Gong J. A reformed surgical treatment modality for children with giant cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* settembre 2017;33(9):1491–500.
23. Rosenfeld A, Arrington D, Miller J, Olson M, Giesecking A, Ettl M, et al. A Review of Childhood and Adolescent Craniopharyngiomas With Particular Attention to Hypothalamic Obesity. *Pediatr Neurol.* gennaio 2014;50(1):4–10.
24. Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JAMJL, Catsman-Berrevoets CE, Michiels EMC, van Veelen-Vincent MLC, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* giugno 2017;176(6):755–67.
25. Daubenbüchel A, Müller H. Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients. *J Clin Med.* 9 marzo 2015;4(3):389–413.
26. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev.* 1 giugno 2010;31(3):301–42.
27. Lenzi A, Lombardo F. *Manuale di endocrinologia.* Napoli: EdiSES; 2017.

28. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* dicembre 2016;30(6):737–47.
29. Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* agosto 2005;21(8–9):640–8.
30. Creo AL, Schwenk WF. Bone Age: A Handy Tool for Pediatric Providers. *Pediatrics.* 1 dicembre 2017;140(6):e20171486.
31. 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;86(6):361–97.
32. 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.* 1 agosto 2018;103(8):2761–84.
33. Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, et al. Physiologic Growth Hormone–Replacement Therapy and Craniopharyngioma Recurrence in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* gennaio 2018;109:487–496.e1.
34. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke M, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, et al. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: Analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr.* 1 ottobre 2006;95(10):1284–90.
35. Price DA, Wilton P, Jönsson P, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, et al. Efficacy and Safety of Growth Hormone Treatment in Children with Prior Craniopharyngioma: An Analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res Paediatr.* 1998;49(2):91–7.
36. Price D, Jönsson P. Effect of growth hormone treatment in children with craniopharyngioma with reference to the KIGS (Kabi International Growth Study) database. *Acta Paediatr.* ottobre 1996;85(s417):83–5.
37. Smith TR, Cote DJ, Jane JA, Laws ER. Physiological growth hormone replacement and rate of recurrence of craniopharyngioma: the Genentech National Cooperative Growth Study. *J Neurosurg Pediatr.* ottobre 2016;18(4):408–12.
38. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N, Bengtsson BÅ, Jakobsson KE, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* giugno 2012;166(6):1061–8.
39. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. Changes in Height, Weight, and Body Mass Index in Children with Craniopharyngioma after Three Years of Growth Hormone Therapy: Analysis of

- KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 1 novembre 2004;89(11):5435–40.
40. Tosta-Hernandez P, Siviero-Miachon A, da Silva N, Cappellano A, Pinheiro M, Spinola-Castro A. Childhood Craniopharyngioma: A 22-Year Challenging Follow-Up in a Single Center. *Horm Metab Res.* settembre 2018;50(09):675–82.
 41. Rose SR, Carlsson M, Grimberg A, Aydin F, Albanese A, Hokken-Koelega ACS, et al. Response to GH Treatment After Radiation Therapy Depends on Location of Irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 ottobre 2020;105(10):e3730–41.
 42. Yuen KCJ, Koltowska-Häggström M, Cook DM, Fox JL, Jönsson PJ, Geffner ME, et al. Clinical characteristics and effects of GH replacement therapy in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with those in adults with other causes of childhood-onset hypothalamic–pituitary dysfunction. *Eur J Endocrinol.* ottobre 2013;169(4):511–9.
 43. Maiter D, Abs R, Johannsson G, Scanlon M, Jönsson PJ, Wilton P, et al. Baseline characteristics and response to GH replacement of hypopituitary patients previously irradiated for pituitary adenoma or craniopharyngioma: data from the Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol.* agosto 2006;155(2):253–60.
 44. Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM, Price DA, Geffner M, Koltowska-Häggström M, et al. Baseline Characteristics and Response to 2 Years of Growth Hormone (GH) Replacement of Hypopituitary Patients with GH Deficiency due to Adult-Onset Craniopharyngioma in Comparison with Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenoma: Data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab.* agosto 2005;90(8):4636–43.
 45. Verweij T, Slagboom TNA, van Varsseveld NC, van der Lely AJ, Drent ML, van Bunderen CC. Cardiovascular risk profile in growth hormone-treated adults with craniopharyngioma compared to non-functioning pituitary adenoma: a national cohort study. *Eur J Endocrinol.* 1 dicembre 2021;185(6):793–801.
 46. Boekhoff S, Bogusz A, Sterkenburg AS, Eveslage M, Müller HL. Long-term effects of growth hormone replacement therapy in childhood-onset craniopharyngioma: results of the German Craniopharyngioma Registry (HIT-Endo). *Eur J Endocrinol.* novembre 2018;179(5):331–41.
 47. Richard-Eaglin A. Male and Female Hypogonadism. *Nurs Clin North Am.* settembre 2018;53(3):395–405.
 48. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 maggio 2013;98(5):1781–8.
 49. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann [Internet].* gennaio 2018 [citato 19 marzo 2022];47(1). Disponibile su: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/19382359-20171215-01>
 50. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo 2016;4(3):265–74.

51. Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 settembre 2012;97(9):3068–78.
52. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 1 marzo 2021;31(3):387–419.
53. Kleeman CR, Czaczkes JW, Cutler R, Boston R. Mechanisms of Impaired Water Excretion in Adrenal and Pituitary Insufficiency. IV. Antidiuretic Hormone in Primary and Secondary Adrenal Insufficiency *. *J Clin Invest.* 1 agosto 1964;43(8):1641–8.
54. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* agosto 2018;32(4):425–44.
55. Bereket A. Postoperative and Long-Term Endocrinologic Complications of Craniopharyngioma. :13.
56. Faglia G. *Endocrinologia e metabolismo.* Milano: McGraw-Hill; 2014.
57. Iorgi ND, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes Insipidus - Diagnosis and Management. :16.
58. A ten-year follow-up study of treatment outcome of craniopharyngiomas. *Swiss Med Wkly [Internet].* 7 febbraio 2018 [citato 20 marzo 2022];148(56). Disponibile su: <http://doi.emh.ch/smw.2018.14521>
59. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, di Iorgi N, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* settembre 2020;34(5):101440.
60. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* marzo 2016;30(2):317–28.
61. Andrea Poretti MB BS, Division of Neurology; Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. 2007;
62. Elliott RE, Wisoff JH. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* novembre 2010;6(5):403–16.
63. Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* febbraio 2016;23(1):81–9.
64. van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, Bulthuis LCM, van den Akker ELT, van Santen HM. Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 1 febbraio 2019;40(1):193–235.

65. Roth C. Hypothalamic Obesity in Craniopharyngioma Patients: Disturbed Energy Homeostasis Related to Extent of Hypothalamic Damage and Its Implication for Obesity Intervention. *J Clin Med.* 9 settembre 2015;4(9):1774–97.
66. Hoffmann A, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Warmuth-Metz M, Müller HL. Diencephalic Syndrome in Childhood Craniopharyngioma—Results of German Multicenter Studies on 485 Long-term Survivors of Childhood Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* novembre 2014;99(11):3972–7.
67. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* dicembre 2018;44(1):88.
68. Elfers CT, Roth CL. Effects of Methylphenidate on Weight Gain and Food Intake in Hypothalamic Obesity. *Front Endocrinol [Internet].* 2011 [citato 14 marzo 2022];2. Disponibile su: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2011.00078/abstract>
69. Müller HL. Management of Hypothalamic Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* settembre 2020;49(3):533–52.
70. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen JAMJL, van der Lely AJ, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* gennaio 2018;178(1):11–22.
71. Holmer H, Ekman B, Björk J, Nordstöm CH, Popovic V, Siversson A, et al. Hypothalamic involvement predicts cardiovascular risk in adults with childhood onset craniopharyngioma on long-term GH therapy. *Eur J Endocrinol.* novembre 2009;161(5):671–9.
72. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Adult Hypopituitary Growth Hormone (GH)-Deficient Patients Before and After GH Replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* gennaio 2010;95(1):74–81.
73. Pluimakers VG. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. 2019;13.
74. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of Growth Hormone (GH) Treatment on Cardiovascular Risk Factors in GH-Deficient Adults: A Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 maggio 2004;89(5):2192–9.
75. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 agosto 2018;103(8):2794–801.

