

NOTA 39

ORMONE DELLA CRESCITA E ANALOGHI (SOMATROPINA, SOMATROGON)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle condizioni sotto indicate in base all'età del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'età sotto riportata fa riferimento all'età del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle diverse specialità medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni più restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota.

Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <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 DS 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, laddove disponibile, ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH $<20 \mu\text{g/L}$.

Nota: nei pazienti con diagnosi di GHD effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era GH $<10 \text{ ng/mL}$) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

- 2) Craniofaringioma e altri tumori ipotalamo-ipofisari con riduzione della statura di 0,5 DS/anno/annualizzato;

Nota: nei casi che presentano 2 o più difetti ipofisari non è necessario effettuare i test di stimolo.

- 3) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;
 4) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
 5) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, in assenza di sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno non trattata, tumore in fase attiva, psicosi attiva;
 6) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;
 7) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:
 a) Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;
 e/o
 b) Lunghezza alla nascita ≤ -2 DS secondo le tavole di Bertino;

associate a:

- Età ≥ 4 anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;
 - Statura $\leq -2,5$ DS e velocità di crescita $< 50^{\circ}$ centile;
- 8) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura $\leq -2,0$ 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 periodo la terapia con somatropina può proseguire:

- a) senza rivalutazioni nei soggetti con:
- 1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;
 - 2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente tre o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti, inclusi i soggetti che hanno anche diagnosi di Sindrome di Prader-Willi.

- b) con rivalutazione (re-testing) in tutti gli altri soggetti con GHD e nei soggetti con diagnosi di Sindrome di Prader-Willi, dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH, se:
- 1) deficit di GH confermato con GH $<6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
 - 2) deficit di GH confermato con GH $<6 \mu\text{g/L}$ dopo glucagone;
 - 3) deficit di GH confermato con GH $<19 \mu\text{g/L}$ dopo GHRH+arginina, laddove disponibile.

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

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

Età adulta

La terapia con rGH in età adulta è indicata nei casi di GHD determinato da:

- 1) Ipopituitarismo da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari;
- 2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;
- 3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

Test per la diagnosi di GHD nell'età adulta:

Il cut-off del GH per la diagnosi di GHD dipende dal test diagnostico utilizzato, dal BMI e dall'età.

I test diagnostici per GHD sono:

Test dell'Ipoglicemia Insulinica (ITT):

- in pazienti normopeso o sovrappeso ($\text{BMI} \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$) e con età >25 anni: GHD se GH $< 3 \mu\text{g/L}$

Test al glucagone:

- in pazienti normopeso o sovrappeso ($\text{BMI} \geq 25$ e $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$) e alta probabilità pre-test di GHD: GHD se GH $\leq 3 \mu\text{g/L}$
- in pazienti obesi ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sovrappeso ($\text{BMI} \geq 25$ e $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$) con bassa probabilità pre-test di GHD: GHD se GH $\leq 1 \mu\text{g/L}$

Test al GHRH+arginina (laddove disponibile):

- in pazienti normopeso ($\text{BMI} \geq 18,5$ - $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$) o sovrappeso ($\text{BMI} \geq 25$ e $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$) e con età >25 anni: GHD se GH $<9 \mu\text{g/L}$
- in pazienti obesi ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$): GHD se GH $<4 \mu\text{g/L}$

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN):

- il cut-off non è BMI dipendente: GHD se GH $\leq 2,8 \mu\text{g/L}$

In pazienti con 3 altri deficit ipofisari già accertati, il test di stimolo per la diagnosi di GHD non è necessario in quanto la presenza del deficit è altamente probabile (>95%) e dimostrata da valori di IGF-I valutati per cut-off di età- e sesso-dipendenti inferiori al valore normativo di riferimento. Pertanto, solo in questa tipologia di pazienti la prescrizione di GH può essere effettuata senza esecuzione del test di stimolo.

DESCRIZIONE COMPLETA DELLA NOTA: RAZIONALE

1. Età evolutiva

- Uno dei due test per la diagnosi di GHD può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, e in tal caso per GHD si intende una risposta di GH <20 µg/L.
- La terapia con somatropina può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi in soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner), con età ossea inferiore ai 10 anni nelle femmine e 11 anni nei maschi, con statura <-3 DS oppure statura <-2,5 DS e velocità di crescita/anno <-1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH,
- Nel craniofaringioma una riduzione significativa della velocità di crescita è considerata tale quando è una diminuzione di almeno 0,5 DS/anno (vedi I. Parametri clinico – auxologici dell'età evolutiva e bibliografia allegata alla nota). Pertanto, una velocità di crescita < -1 DS nell'ultimo anno o una diminuzione dell'altezza espressa in DS di oltre 0,5 DS nell'ultimo anno/annualizzato può essere considerata suggestiva di GHD in un soggetto con craniofaringioma. La velocità di crescita di 6 mesi annualizzata è sufficiente per considerare il trattamento con rGH senza ricorrere alla diagnosi biochimica mediante i test di stimolo.
- Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.
- Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovrà superare 50 µg/kg/die (raccomandazione EMA).
- Analoghi della somatropina e terapia Long-Acting: gli analoghi long acting della somatropina non sono indicati per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

Valutazione del trattamento e interruzione: la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della somatropina long acting deve essere presa in considerazione a intervalli di circa 6-12 mesi e può essere valutata esaminando i parametri auxologici, la biochimica (IGF-1, ormoni, livelli di glucosio) e la fase puberale. Nel corso del trattamento, si raccomanda il monitoraggio di routine dei livelli sierici di DS dell'IGF-1. Durante la pubertà devono essere prese in considerazione valutazioni più frequenti.

Il trattamento deve essere interrotto quando vi è evidenza di saldatura delle epifisi. Il trattamento deve essere interrotto anche nei pazienti che hanno raggiunto l'altezza finale o che sono prossimi al suo raggiungimento, cioè caratterizzati da una velocità di crescita staturale <2 cm/anno o da un'età ossea >14 anni nelle ragazze o >16 anni nei ragazzi.

2. Età di transizione

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH è fortemente probabile e pertanto i test di stimolo non sono necessari.

3. Età adulta

Il rigoroso rispetto dei criteri clinici ed ormonali per la diagnosi di GHD esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo della somatropina.

4. Attività sportiva

Per chiunque pratichi attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'esenzione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa antidoping. In accordo con le linee guida della WADA (*TUE Physician Guidelines GHD Version 2.1 and 2.2 July 2020. Growth hormone deficiency and other indications for growth hormone therapy. Adult-Child and adolescent*), i cut-off per l'adulto sono <5 ng/mL per l'ITT, < 2,7 ng/mL per il test al Macimorelin, <3 ng/mL per il test al Glucagone; mentre per il bambino e l'adolescente il cut-off è < 7 ng/mL in 2 consecutivi test di stimolo come ITT, Arginina, Glucagone, Clonidina. mentre per il retesting dopo washout, i cut-off sono per l'ITT <5 ng/mL, per il Glucagone <5 ng/mL e per il Macimorelin <2,8 ng/mL.

5. Commissioni regionali

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attività valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilità della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate è da ritenersi off-label ed è, pertanto, soggetto alla normativa vigente.

A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità.

6. Sorveglianza

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (G.U. 12 maggio 2017). L'attività del registro nazionale si svolge in stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel rapporto nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

7. Test disponibili per la diagnosi di GHD

Test dell'Ipoglicemia Insulinica (ITT)

Il test ITT richiede stretta supervisione medica e infermieristica dedicata per tutta la durata del test per il timore di ipoglicemia (con necessità di esecuzione in regime di Day Hospital): è pericoloso in alcuni pazienti per i potenziali effetti collaterali legati alla neuroglicopenia (fino alla perdita di coscienza, con il rischio di crisi epilettiche) ed è del tutto controindicato nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardio-cerebrovascolare. Inoltre, i pazienti con insulino-resistenza possono non raggiungere l'ipoglicemia perché richiedono alte dosi di insulina, con l'aumento del rischio di ipoglicemia tardiva.

Test Glucagone

Il test al Glucagone prevede la somministrazione di glucagone, 1 mg i.m. (1,5 mg nei soggetti con peso superiore ai 90 Kg) e, previa inserzione di ago-cannula e.v., raccolta di campioni ematici per la determinazione di GH (determinazioni di GH ai tempi: 0', +30', +60', +90', +120', +150', +180', +210', +240'). Il valore al picco del GH non sembra essere influenzato né dall'età del paziente, né dal genere. La durata del test può essere ridotta a 3 ore, riducendo il numero dei campioni prelevati, senza compromettere l'accuratezza diagnostica. Il test con Glucagone riconosce una ottima tollerabilità e rari effetti collaterali (talvolta riferita nausea e possibilità di lievi ipoglicemie tardive)

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN)

Il test prevede la somministrazione orale del peptide GHRP (agonista del recettore della ghrelina sulle cellule somatotrope ipofisarie) alla dose di 0,5 mg per Kg di peso corporeo con determinazione dei valori di GH ai tempi +30', +45', +60' e +90'. Il test è solitamente ben tollerato e con scarsi effetti collaterali (talvolta lieve disgeusia). Tuttavia, in alcuni pazienti è stato segnalato un aumento del QT in conseguenza alla somministrazione di Macimorelin: ne viene pertanto consigliato un cauto utilizzo in pazienti con note condizioni pro-aritmiche o in quei pazienti che sono già in terapia con farmaci di per sé in grado di determinare un allungamento del QT.

Bibliografia

- Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1615-8.
- Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15: 252-58.
- Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared with Other European Studies *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2010; 51: 353-61.
- Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5): 2067-79.
- Cappa M, d'Aniello F, Digilio MC, Gagliardi MG, Minotti C, Leoncini PP, Pietropoli A, Nicolucci A, Graziano G, Ubertini G. Noonan Syndrome Growth Charts and Genotypes: 15-Year Longitudinal Single-Centre Study. *Horm Res Paediatr*. 2024; 22: 1-13.
- Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 54-63.
- Caputo M, Pigni S, Mele C, Pitino R, Marzullo P, Prodam F, Aimaretti G. The history of an effective, specific and sensitive diagnostic test: the GHRH test in clinical practice. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025; 26(3): 353-69.
- Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152(2): 165-70.
- Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 ; 94(11): 4414-22.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(1): 1-14. doi: 10.1159/000502231. Epub 2019 Sep 12.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3990-93.
- Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(2): 257-64.
- Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider

- HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(6): 701-8.
- Cuboni D, Caputo M, Ghigo E, Aimaretti G, Gasco V. Once upon a time: the glucagon stimulation test in diagnosing adult GH deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47(7): 1621-1631.
 - Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research*. 2005; 57: 216-22.
 - Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004; 363: 1977-87.
 - Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6): E1072-87.
 - Fava D, Guglielmi D, Pepino C, Angelelli A, Casalini E, Varotto C, Panciroli M, Tedesco C, Camia T, Naim A, Allegri AEM, Patti G, Napoli F, Gastaldi R, Parodi S, Salerno M, Maghnie M, Di Iorgi N. Accuracy of Glucagon Testing Across Transition in Young Adults With Childhood-Onset GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 110(1): 78-90.
 - Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 3888–392
 - Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18(1):1-16.
 - Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86: 361-397.
 - Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(6): 785-794.
 - Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 41-47.
 - Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(6): 695-700.
 - Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhasse J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlackner B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015; 112(8): 1392-7.
 - Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev*. 2018; 33: 46-56.

- Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152: 589-96.
- Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 496-509.
- Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, Aimaretti G, Sartorio A, Scacchi M, Grugni G. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(5): 2106-14.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1587-609.
- Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End*. 2005; 152: 835-43.
- Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Growth Hormone Deficiency in Adults. Up to Date®, 2023.
- Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence -part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2002; 12: 323-41.
- Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(12): e83-e90.
- Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 18:89-110, 2008.
- Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract*. 2019; 25:1191–232.
- Yuen KCJ, Chong LE, Rhoads SA et al. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2013 Feb 28.
- Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS et al Diagnosis and testing for GH deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocrine Connections* 2023;12(7): e220504.