



Roma, 8-11 novembre 2018

# Simposio: Deficit di GH dalla transizione all'età adulta



ITALIAN CHAPTER

## Terapia sostitutiva: a chi?



***Ernesto De Menis***

***Dipartimento Medicina***

***U.O Medicina - Montebelluna***

**Disclosures Ipsen, Novartis, Pfizer, Otsuka**



Roma, 8-11 novembre 2018

# GHD ADULTO



ITALIAN CHAPTER



**Quadro clinico ben definito** caratterizzato da

**alterazioni composizione corporea**

- massa magra → forza muscolare
- massa ossea → resistenza osso
- massa adiposa → parametri rischio cardiovascolare

**profilo rischio cardiovascolare**

- lipidi/insulino-resistenza/markers infiammatori
- alterazioni morfo-funzionali cardiache e vascolari

**qualità di vita**

**aumento mortalità ?**

**DISTINZIONE**

- AOGHD (adult onset)
- COGHD (childhood onset)

**Distinzione fra i due gruppi di GHD adulto: dovuti a interruzione del GH durante la transizione ?**



# GHD CONFERMATO: PERCHE' TRATTARE



## MUSCOLO (LBM)



## COGHD vs. AOGHD

TABLE 2. Actual and height-normalized values for body composition assessed by DEXA

	CO <sup>a</sup>		AO	
	Females (n = 20)	Males (n = 60)	Females (n = 10)	Males (n = 15)
LBM (kg)				
Actual	32.0 ± 5.3	42.6 ± 8.4	42.6 ± 8.4	56.7 ± 12.0
Height-normalized	34.7 ± 5.0	42.2 ± 7.4	44.5 ± 8.3	55.2 ± 10.7
FM (kg)				
Actual	22.9 ± 8.6	19.6 ± 11.0	33.5 ± 9.4	25.9 ± 9.8
Height-normalized	25.0 ± 9.2	19.5 ± 10.9	35.0 ± 9.6	25.2 ± 9.5
BMC (kg)				
Actual	1.84 ± 0.41	2.25 ± 0.49	2.24 ± 0.37	2.79 ± 0.54
Height-normalized	1.99 ± 0.39	2.23 ± 0.43	2.34 ± 0.35	2.75 ± 0.50

<sup>a</sup> P < 0.001 for CO vs. AO within gender.

**Attanasio JCEM 2002**

## COGHD TREATED vs. UNTREATED



TABLE 2. LBM and FM: baseline values and 0–1 yr and 0–2 yr changes with no treatment or GH treatment at an adult dose or pediatric dose

	Control (n = 28)	Adult dose, 12.5 µg/kgd (n = 51)	Pediatric dose, 25.0 µg/kgd (n = 51)	P value <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>
LBM (kg)					
Baseline	41.1 ± 7.6	39.6 ± 9.6	39.3 ± 10.1	0.300	
Change 0–1 yr (kg)	0.3 ± 2.5	4.2 ± 3.2	4.0 ± 3.3	<0.001	0.856
P value <sup>c</sup>	0.571	<0.001	<0.001		
Change 0–2 yr (kg)	1.0 ± 3.0	5.1 ± 3.9	5.2 ± 4.4	<0.001	0.447
Change 0–2 yr (%)	2.4 ± 2.0	12.7 ± 9.4	14.2 ± 11.7	<0.001	0.970
P value <sup>c</sup>	0.091	<0.001	<0.001		
FM (kg)					
Baseline	20.5 ± 9.5	22.4 ± 12.5	20.4 ± 9.6	0.792	
Change 0–1 yr	0.8 ± 3.1	–2.2 ± 5.0	–2.7 ± 5.1	0.003	0.455
P value <sup>c</sup>	0.150	0.003	<0.001		
Change 0–2 yr (kg)	1.5 ± 5.3	–1.6 ± 5.8	–1.1 ± 4.0	0.029	0.779
Change 0–2 yr (%)	12.9 ± 11.4	–7.1 ± 22.8	–6.0 ± 26.6	0.006	0.950
P value <sup>c</sup>	0.150	0.070	0.073		

**Attanasio JCEM 2004**



# GHD CONFERMATO: PERCHE' TRATTARE



**OSSO**

**COGHD**

**vs. AOGHD**



**TABLE 2. Actual and height-normalized values for body composition assessed by DEXA**

	CO <sup>a</sup>		AO	
	Females (n = 20)	Males (n = 60)	Females (n = 10)	Males (n = 15)
<b>LBM (kg)</b>				
Actual	32.0 ± 5.3	42.6 ± 8.4	42.6 ± 8.4	56.7 ± 12.0
Height-normalized	34.7 ± 5.0	42.2 ± 7.4	44.5 ± 8.3	55.2 ± 10.7
<b>FM (kg)</b>				
Actual	22.9 ± 8.6	19.6 ± 11.0	33.5 ± 9.4	25.9 ± 9.8
Height-normalized	25.0 ± 9.2	19.5 ± 10.9	35.0 ± 9.6	25.2 ± 9.5
<b>BMC (kg)</b>				
Actual	1.84 ± 0.41	2.25 ± 0.49	2.24 ± 0.37	2.79 ± 0.54
Height-normalized	1.99 ± 0.39	2.23 ± 0.43	2.34 ± 0.35	2.75 ± 0.50

<sup>a</sup> P < 0.001 for CO vs. AO within gender.

**Attanasio JCEM 2002**

**COGHD  
TREATED**

**vs.**

**UNTREATED**



**TABLE 3. Changes from baseline in bone mineral content (BMC) and density (BMD) after 2 yr of no GH treatment (control) or GH treatment at an adult (12.5 µg/kg-d) or a pediatric (25 µg/kg-d) dose, and ANCOVA of the three groups using baseline height as a covariate**

	Control (n = 32)	Adult dose (n = 58)	Pediatric dose (n = 59)	ANCOVA P value
<b>Total BMC</b>				
Baseline (g)	2267 ± 420	2109 ± 414	2129 ± 440	0.179
Change 0–2 yr (g)	108.1 ± 151.2	197.8 ± 179.3	162.7 ± 146.6	0.010
Percentage change (%)	5.6 ± 8.3	9.5 ± 8.4	8.1 ± 7.6	0.008
Within-group P value	<0.001	<0.001	<0.001	
<b>Total BMD</b>				
Baseline (g/cm <sup>2</sup> )	1.09 ± 0.12	1.06 ± 0.10	1.06 ± 0.11	0.202
Change 0–2 yr (g/cm <sup>2</sup> )	0.029 ± 0.058	0.049 ± 0.049	0.032 ± 0.046	0.016
Percentage change	2.9 ± 5.8	4.7 ± 4.5	3.2 ± 4.5	0.019
Within-group P value	0.003	<0.001	<0.001	

**Shalet JCEM 2003**



# GHD CONFERMATO: PERCHE' TRATTARE



## TESSUTO ADIPOSO (FM)

CoGHD  
TREATED  
VS.  
UNTREATED



TABLE 2. LBM and FM: baseline values and 0–1 yr and 0–2 yr changes with no treatment or GH treatment at an adult dose or pediatric dose

	Control (n = 28)	Adult dose, 12.5 µg/kg/d (n = 51)	Pediatric dose, 25.0 µg/kg/d (n = 51)	P value <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>
<b>LBM (kg)</b>					
Baseline	41.1 ± 7.6	39.6 ± 9.6	39.3 ± 10.1	0.300	
Change 0–1 yr (kg)	0.3 ± 2.5	4.2 ± 3.2	4.0 ± 3.3	<0.001	0.856
P value <sup>c</sup>	0.571	<0.001	<0.001		
Change 0–2 yr (kg)	1.0 ± 3.0	5.1 ± 3.9	5.2 ± 4.4	<0.001	0.447
Change 0–2 yr (%)	2.4 ± 2.0	12.7 ± 9.4	14.2 ± 11.7	<0.001	0.970
P value <sup>c</sup>	0.091	<0.001	<0.001		
<b>FM (kg)</b>					
Baseline	20.5 ± 9.5	22.4 ± 12.5	20.4 ± 9.6	0.792	
Change 0–1 yr	0.8 ± 3.1	-2.2 ± 5.0	-2.7 ± 5.1	0.003	0.455
P value <sup>c</sup>	0.150	0.003	<0.001		
Change 0–2 yr (kg)	1.5 ± 5.3	-1.6 ± 5.8	-1.1 ± 4.0	0.029	0.779
Change 0–2 yr (%)	12.9 ± 11.4	-7.1 ± 22.8	-6.0 ± 26.6	0.006	0.950
P value <sup>c</sup>	0.150	0.070	0.073		

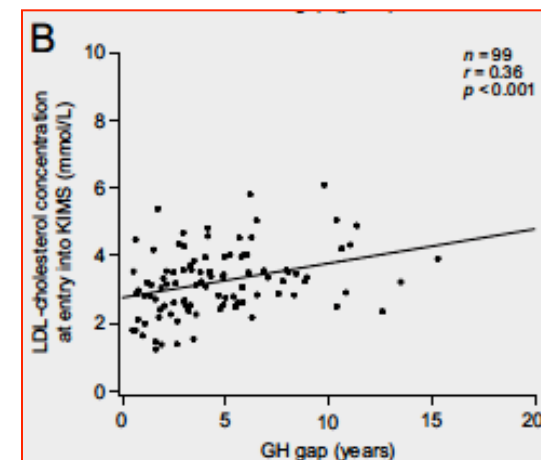
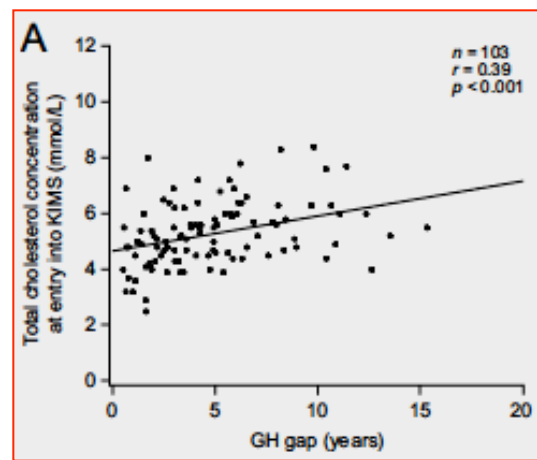
Attanasio JCEM 2004

## ASSETTO LIPIDICO

CoI Tot./LDL/HDL

Effetto della sospensione:  
Pz. sospensione < 2 aa  
vs. sospensione > 2 aa

Effetto della terapia:  
COGHD treated  
vs. untreated



Koltowska JCEM 2010



Roma, 8-11 novembre 2018

# LINEE GUIDA SU TRANSIZIONE



ITALIAN CHAPTER

**ESPE  
2005**

European Journal of Endocrinology (2005) 152 165–170 ISSN 0804-4643

CONSENSUS STATEMENT

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

P E Clayton, R C Cuneo<sup>1</sup>, A Juul<sup>2</sup>, J P Monson<sup>3</sup>, S M Shalet<sup>4</sup> and M Tauber<sup>5</sup>

**AACE Guidelines**

## **AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR GROWTH HORMONE USE IN GROWTH HORMONE-DEFICIENT ADULTS AND TRANSITION PATIENTS – 2009 UPDATE: EXECUTIVE SUMMARY OF RECOMMENDATIONS**

*Complete guidelines are available at [www.aace.com](http://www.aace.com)*

*David M. Cook, MD, FACE;*

**AACE  
2010**

Clinical Practice Guideline

**ES  
2011**

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

Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam,

**PES  
2016**

## **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**

Adda Grimberg<sup>a,b</sup> Sara A. DiVall<sup>c,d</sup> Constantin Polychronakos<sup>e</sup> David B. Allen<sup>f,g</sup>



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRANSITION PHASE



ITALIAN CHAPTER

## CLINICA PEDIATRICA → ADULTO

Pochi Centri (2)

Centri Extra-regionali



Più Centri (7)

Centri Regionali

### Aspetti psicologici

- senso di abbandono
- autonomia
- aspetti di sessualità e prospettive di fertilità

### Aspetti sociali

- indipendenza (scuola, lavoro)

### Aspetti medici

- indicazione a continuare



Storia dettagliata → Visita iniziale → Presa in carico





# Nota AIFA 39



## Età di transizione: .....

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

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
- panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di PW.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

risposta di GH  $<6 \mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

oppure

risposta di GH  $<19 \mu\text{g/L}$  dopo test farmacologico con GHRH + arginina.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano: a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina  $<4.1 \mu\text{g/L}$  dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH.





# DEFICIT DI GH TRANSIZIONE/ADULTO



## Congenital

### Genetic

Transcription factor defects (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2)

GHRH receptor gene defects

GH secretagogue receptor gene defects

GH gene defects

GH receptor/post receptor defects

Prader-Willi syndrome

### Associated with brain structural defects

Agenesis of corpus callosum

Septo-optic dysplasia

Empty sella syndrome

Holoprosencephaly

Encephalocele

Hydrocephalus

Arachnoid cyst

### Associated with midline facial defects

Single central incisor

Cleft lip/palate

## Acquired

### Trauma

Perinatal

Postnatal

### Central nervous system infection

### Tumors of hypothalamus or pituitary

Pituitary adenoma

Craniopharyngioma

Rathke's cleft cyst

Glioma/astrocytoma

Germinoma

Metastatic

Other

### Infiltrative/granulomatous disease

Langerhans cell histiocytosis

Sarcoidosis

Tuberculosis

Hypophysitis

Other

### Cranial irradiation

Surgery

Idiopathic

## BENEFICI - RISCHI

## CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

1) RETINOPATIA DIABETICA  
PROLIFERATIVA

2) NEOPLASIA MALIGNA ATTIVA O  
PREGRESSA NEOPLASIA MALIGNA  
(AACE)

0013-7227/02/15.000  
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(12):5351-5352  
Copyright © 2002 by The Endocrine Society  
doi: 10.1210jce.2002-021467

**Special Editorial: Growth Hormone Treatment and  
Neoplasia—Coincidence or Consequence?**

**LWPES JCEM 2002**

**Genetic causes of cancer predisposition in children and adolescents**

Federica Saletta<sup>1</sup>, Luciano Dalla Pozza<sup>2</sup>, Jennifer A. Byrne<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Children's Cancer Research Unit, Kids Research Institute, <sup>2</sup>Oncology Department, <sup>3</sup>The University of Sydney Discipline of Paediatrics and Child Health, The Children's Hospital at Westmead, Westmead 2145, NSW, Australia

**Transl Pediat 2015**



# DEFICIT DI GH TRANSIZIONE/ADULTO: RISCHIO ONCOLOGICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

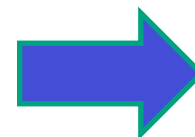
<b>Position Statement</b>	D B Allen and others	GH safety workshop report	174:2	P1-P9
Open Access				

**GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults**

*ESPE; GRS; PES - Eur J Endocrinol 2016*

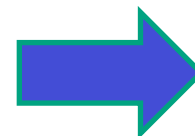
- pz. con GHD non legato a neoplasia o suo trattamento
- pz. con neoplasia ipotalamo-ipofisaria (craniofaringiomi/adenomi ipofisari)
- pz. con GHD legato a trattamento di pregressa neoplasia maligna (CT/RT)

RECIDIVA/ACCRESIMENTO  
DI NEOPLASIA IPOTALAMO-IPOFISARIA



RMN PERIODICHE  
timing ?

NEOPLASIE IN GENERALE



SCREENING ONCOLOGICO  
STANDARD



# SAFETY: CRANIOFARINGIOMA



## PEDIATRIC

### No effect on relapse and progression

National Cooperative Growth Study (NCGS) (*Maneatis J Ped End Metab 2000*)

KIGS 1038 cranioph. (*Darendeliler Acta Ped 2006*)

KRANIOPHARYNGEOM (*Muller Horm Res Paediatr 2010*)

No randomization of rhGH (rhGH 47% of which 47% in PTR)

NCGS (Smith J Neur Sur Pediat 2016)

## PEDIATRIC/ADULTS

### No effect on relapse and progression

Karavitaki 32 treated vs. 53 untreated (*Clin End 2006*)

Olsson 56 treated vs. 70 untreated (*EJE 2012*)

### **Selection bias**

NO comparable control group



**rhGH treatment  
based on clinical  
judgment**



Roma, 8-11 novembre 2018

# SAFETY



ITALIAN CHAPTER

## PRECAUZIONI

### Metabolismo glucidico

#### Fattori di rischio

- (Eziologia GHD)
- Familiarità
- Peso Corporeo

**Risk of Diabetes Treated in Early Adulthood After Growth Hormone Treatment of Short Stature in Childhood**

Amélie Poidvin,<sup>1,2,3,4</sup> Alain Weill,<sup>5</sup> Emmanuel Ecosse,<sup>4</sup> Joel Coste,<sup>4</sup> and Jean-Claude Carel<sup>1,2,3</sup>

*SAGhE-France JCEM 2017*

**Incidence of Diabetes Mellitus and Evolution of Glucose Parameters in Growth Hormone-Deficient Subjects During Growth Hormone Replacement Therapy**

A long-term observational study

*KIMS: Luger Diab Care2011*

**Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in Adult Patients on Growth Hormone Replacement for Growth Hormone Deficiency: a Surveillance Database Analysis**

*Hypoccs: Attanasio JCEM 2011*

**DIABETE MELLITO → glicemia, emoglobina glicosilata ogni 6 mesi**



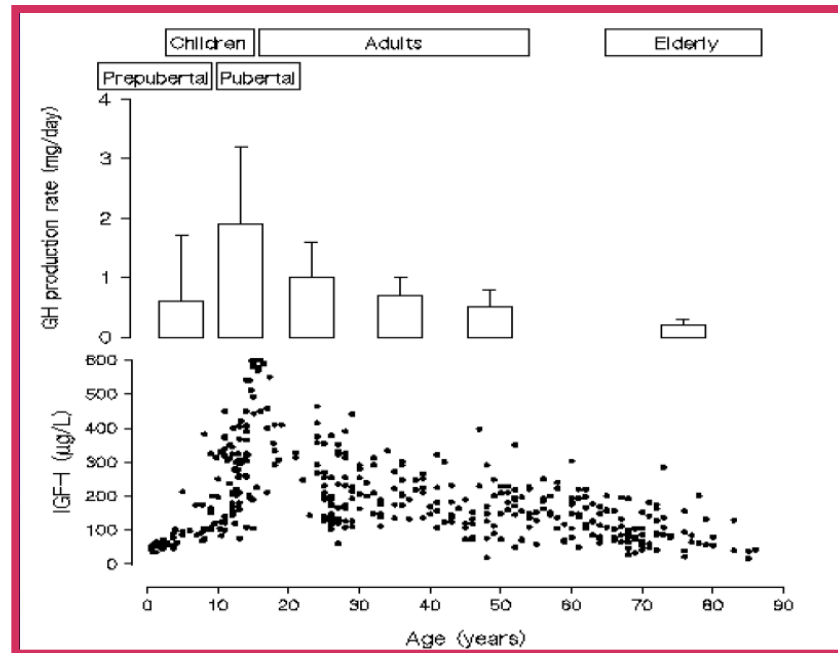
Roma, 8-11 novembre 2018

# QUALI DOSI



ITALIAN CHAPTER

## Secrezione di GH e livelli di IGF-I sono età-dipendenti



Transition age: il momento per riesaminare la dose

**Dose pediatrica: mg/kg/die** (70 kg x 0.025 = 1.75 mg/die)

**Adulto: mg/die** (pregresse dosi mg/kg/die → sovradosaggio)



Roma, 8-11 novembre 2018

# QUALI DOSI



ITALIAN CHAPTER

## DOSE TRANSITION

**Metà della dose pediatrica**

**Dose iniziale standard (0.8-1 mg/die)**

**Dose iniziale bassa (0.2-0.5) e uptitrated**



[www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)

**ame flash**

nr. 6 - marzo 2015

**GLI STRUMENTI PER LA SOMMINISTRAZIONE  
DI GH NEL GHD**

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**



Roma, 8-11 novembre 2018

# QUALI DOSI



ITALIAN CHAPTER

## DOSE INIZIALE

Severità del GHD (IGF-I off terapia)

Età di ripresa del rhGH

Sesso: dose maggiore nelle donne (+0.1- 0.2 mg)

Peso

Terapie concomitanti sostitutive:

- estrogeni (orale: dose +30%)
- tiroide
- surrene

Sensibilità individuale?

Exon 3 deleted (d3-GHR) vs fl-GHR

Review

C L Boguszewski and others

GHR polymorphism in growth and metabolism

177:6

R309-R321

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY

### Clinical and pharmacogenetic aspects of the growth hormone receptor polymorphism

Cesar L Boguszewski<sup>1</sup>, Edna J L Barbosa<sup>1</sup>, Per-Arne Svensson<sup>2,3</sup>, Gudmundur Johannsson<sup>4</sup> and Camilla A M Glad<sup>2,4</sup>





# QUALI DOSI



## MONITORAGGIO ADULT/TRANSITION



### IGF-I

Metà superiore dell'intervallo di normalità

### UPTITRATION

IGF-I: a 1-2 mesi

IGF-I stabilizzata

- ogni 6 mesi (valutazione anche compliance)
- annuale

### CLINICA

#### Effetti collaterali

Short term: raramente osservati

- Ritenzione idrica
- Artralgie/Mialgie
- Tunnel carpale
- Cefalea
- Sleep Apnea

#### Efficacia clinica



# VALUTAZIONE CLINICA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## VALUTAZIONE CLINICA

6 → 12 mesi

Altezza, peso corporeo

BMI, circonferenza vita

FC, PAO

Quality of Life



www.associazionemediendocrinologi.it

ame news

nr. 8 - febbraio 2015

### LA TERAPIA CRONICA CON GH NEGLI ADULTI CON GHD SULLA QUALITÀ DELLA VITA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Nei pazienti adulti con deficit di GH (GHD) la qualità della vita (QoL) è ridotta per motivi fisici (facile affaticabilità, deficit di concentrazione e memoria), psicologici (ansietà, risposta inadeguata agli eventi stressanti) e sociali (isolamento). In questi pazienti l'alterazione della QoL costituisce un motivo aggiuntivo per il trattamento sostitutivo con GH ricombinante umano (rhGH) (1).

In questi pazienti, tuttavia, la valutazione della QoL è complessa e richiede questionari specifici. Ne sono stati studiati e validati due da parte dei gruppi che hanno compiuto studi osservazionali in questo settore: QoL-AGHDA (QoL-Assessment of GH Deficiency in Adults, studio osservazionale KIMS) e QLS-H (Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism, studio osservazionale HypoCCS).

Le prime osservazioni su questo argomento avevano ben documentato che il trattamento sostitutivo con rhGH migliorava la qualità di vita, ma gli studi compiuti erano di durata limitata (1-3 anni). Lo studio KIMS (2), che aveva analizzato solo pazienti europei, aveva confermato il miglioramento della QoL nei pazienti GHD, molto marcato durante il primo anno di terapia e mantenuto anche negli anni successivi fino alla quasi-normalizzazione al termine del follow-up.

Di recente sono comparsi i risultati sulla QoL di un trattamento più prolungato. Il lavoro dello studio HypoCCS (3) ha analizzato una popolazione di adulti sia Europei che Statunitensi, con GHD insorto sia in età adulta (AO-GHD, n = 1436) che pediatrica (CO-GHD, n = 96), con follow-up fino a 10 anni di terapia sostitativa, mirando a identificare fattori predittivi di risposta sulla QoL. Questi risultati hanno confermato la riduzione globale della QoL nei GHD prima del trattamento, che era maggiore in alcuni sottogruppi, come gli statunitensi, quelli con AO-GHD e quelli con maggior BMI. Il trattamento sostitutivo ha migliorato la QoL: durante il primo anno di terapia si è osservato il maggior incremento, come nel KIMS, miglioramento che viene mantenuto negli anni successivi in maniera continuativa, per cui dopo 10 anni si è osservata la quasi-normalizzazione dei valori rispetto alla popolazione generale paragonata per nazione, età e sesso. L'età, il sesso, la presenza di deficit endocrini multipli, la pregressa radioterapia sulla regione ipofisaria e i valori di IGF-I pre-trattamento non hanno influenzato la risposta. Il miglioramento maggiore della QoL si è osservato nei pazienti europei, in quelli con valori pre-trattamento più bassi di QoL, minor BMI, senza depressione e senza alterazioni visive.

In conclusione, la QoL rappresenta un parametro importante nella decisione di intraprendere e continuare la terapia sostitutiva del GHD con rhGH. È necessario quantificare la compromissione di questo parametro utilizzando scale di valutazione specifiche. Sebbene gli studi osservazionali presentino limiti metodologici, incluso il bias di selezione, lo studio HypoCCS conferma che il trattamento del GHD nell'adulto ha effetti positivi sulla QoL, sia nel breve che nel lungo termine, e identifica sottogruppi di pazienti in cui la risposta risulta maggiore.

#### Bibliografia

1. Molitch ME, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 1587-609.
2. Koitowska-Haggstrom M, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 109-19.
3. Mo D, et al. Ten-year change in quality of life in adults on growth hormone (GH) replacement for GH deficiency: an analysis of the hypopituitary control and complications study (HypoCCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 4381-8.
4. Aimaretti GL. Deficit di GH nell'adulto. [Endowiki](#).



Roma, 8-11 novembre 2018

# VALUTAZIONE CLINICA



ITALIAN CHAPTER



## CONTROLLO BIOCHIMICO

**(6 →12 mesi)**

**(cortisolo, FT4)**

**IGF-I, lipidi, glicemia, HbA<sub>1c</sub>**

**OGTT: soggetti a rischio**

## DENSITOMETRIA OSSEA

**(baseline e dopo ogni 2-5 anni)**

## ECOCARDIOGRAFIA/DOPPLER

**Quando indicati**

**(raccomandazioni per adulto)**