



21-22-23-24 CATANZARO
OTTOBRE 2015 ITALIA



Efficacia a lungo termine del trattamento con GH negli SGA

Filippo De Luca

Definizione - “Consensus Statement”

Clayton PE et al., J Clin Endocrinol Metab 92:804-810, 2007



La definizione di SGA non è sempre così lineare e necessita di:

- Accurata conoscenza dell'età gestazionale (ideale se basata su esame ecografico del primo trimestre)
- Misurazione accurata del peso, lunghezza e CC alla nascita
- Cutoff di referenza di popolazione (R. Usher J Pediatrics 1969, Niklasson BMC Pediatrics 2008, Gagliardi Riv Ital Ped 1999, Bertino JPGN 2010, ...)
- $<10^{\circ}$ - $<5^{\circ}$ - $<3^{\circ}$ Centile ??
- Confusione SGA - IUGR



Consensus 2007: Birth weight and/or Birth length

$<- 2SD$ for gestational age

IUGR: definition

Pathological decrease of fetal growth

Birth weight < 10 th (or 5th) percentile for gestational age

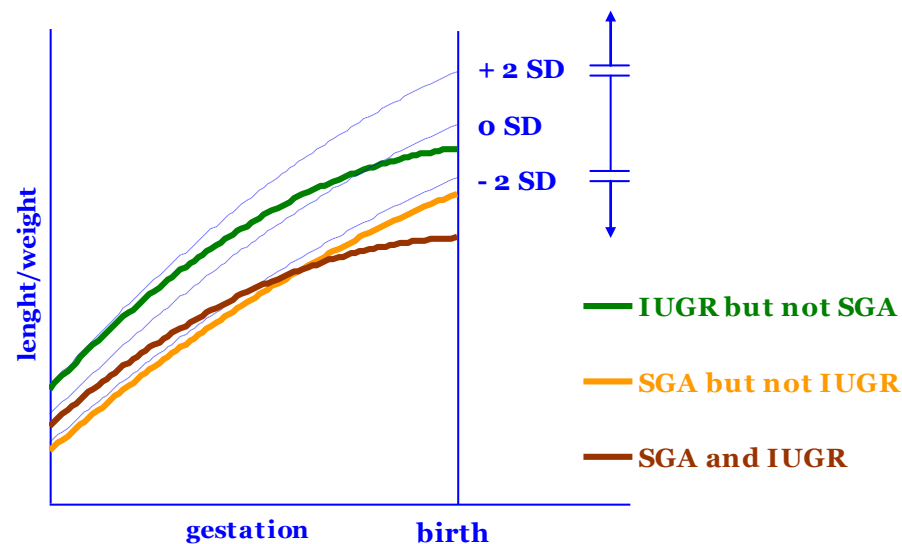
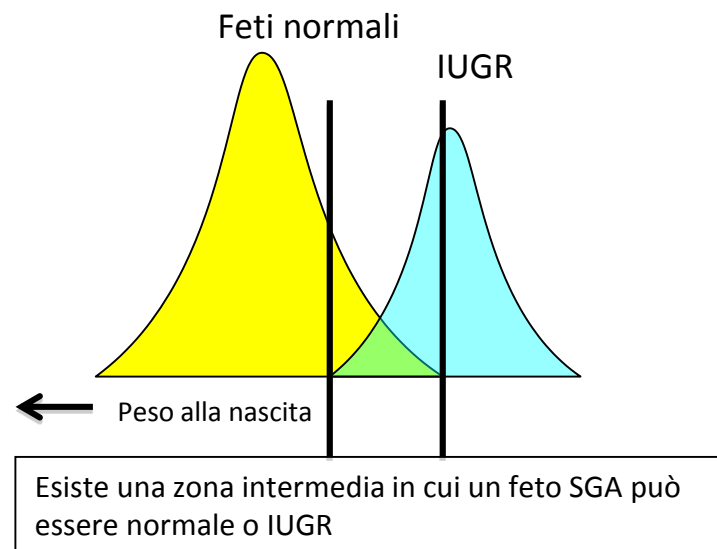
Birth weight < 2.5 Kg for gestational age of ≥ 37 weeks

Birth weight $< 2SD$ below the mean value for gestational age

SGA \neq IUGR

Karlberg J, Pediatr Res 1995;38:733-739; Reis F, Endocrine Reviews 2002; 23: 230-257

- Incidenza degli "SGA"
 - 3-10 % nei paesi sviluppati
 - 6-30% nei paesi in via di sviluppo
- Un bambino nato SGA non necessariamente è anche IUGR, così come uno IUGR non necessariamente è uno SGA
- Il termine IUGR scaturisce da una ridotta velocità di crescita del feto documentata da almeno due valutazioni della crescita intrauterina
- IUGR suggerisce la presenza di un processo fisiopatologico che si verifica in utero e che inibisce la crescita del feto
- Idealmente, i valori di riferimento per una corretta classificazione degli "SGA" dovrebbero essere specifici per popolazione, etnia e sesso e prendere in considerazione l'altezza dei genitori e la parità



Eziologia e Cause di ritardo di crescita intrauterino

Materna

- Vascolare (angiopatie..)
- Fattori ambientali
- Infezioni
- Nutrizione

80%



Placentare

- Insufficienza
- Distacco
- Infarto
- Anomalie vascolari

Demografica

- Età madre /altezza/peso
- Altezza padre
- Etnia

20%

Fetale

- Anomalia Genetica
- Malformazione Congenita
- Metabolica
- Gestazione multipla

SGA: conseguenze a lungo termine

- Bassa statura
- Patologie cardiovascolari
- Ipertensione arteriosa
- Diabete tipo 2
- Obesità
- Osteoporosi

Destino auxologico degli SGA

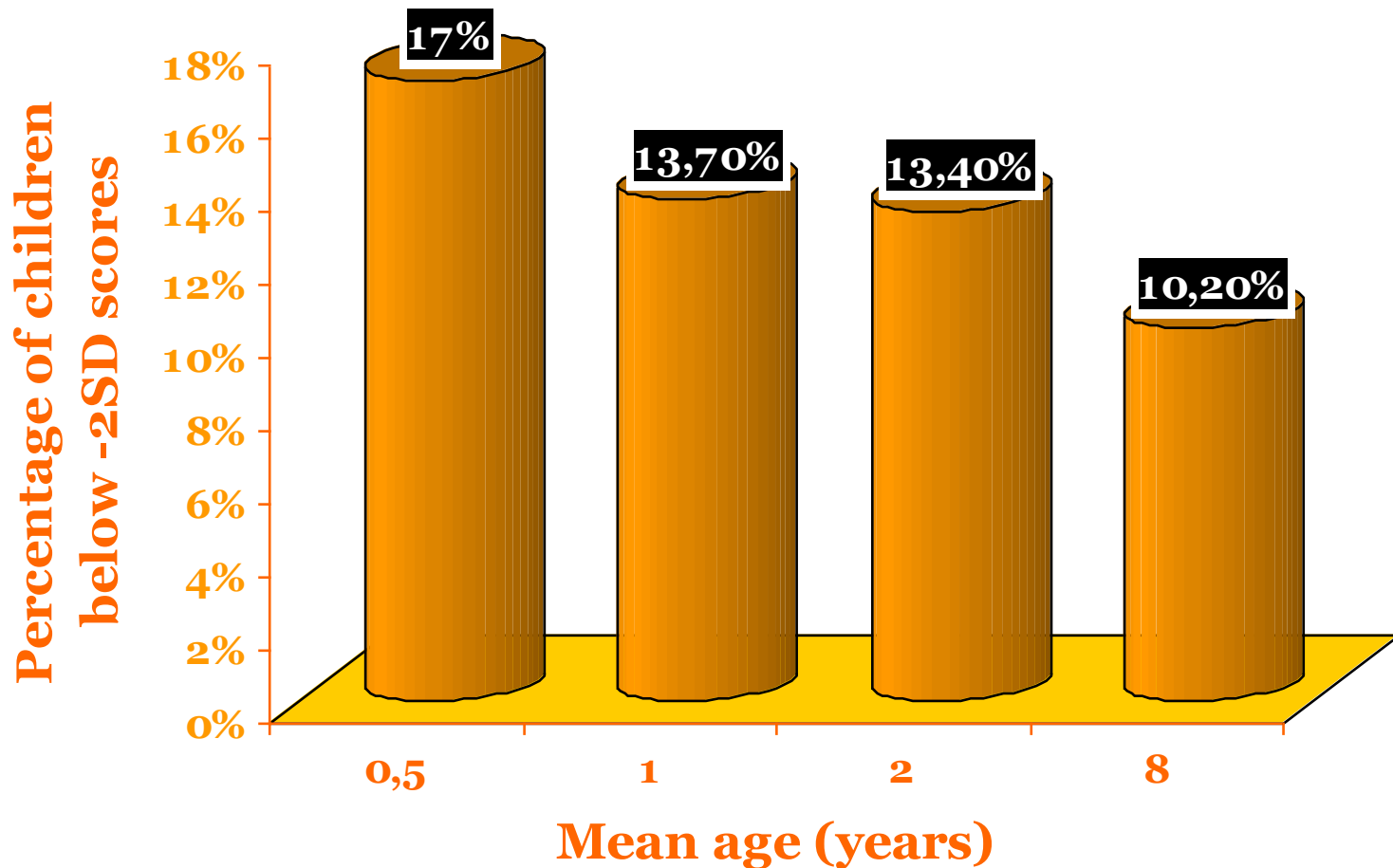
- Il 90 % circa recuperano il deficit accrescitivo neonatale entro i primi due anni di vita e raggiungono una statura finale in linea con le loro potenzialità genetiche
- Il restante 10 % mantengono negli anni il deficit staturale iniziale, raggiungendo una statura finale 20 cm circa al di sotto delle medie normali
- Il 15-20 % degli adulti con statura subnormale sono stati SGA

Short stature in children born SGA

Karlberg J, *Pediatr Res* 1995;38:733-739



- Assenza di “catch up” entro il secondo anno di vita in 10-15%
- Bassa statura in età adulta < - 2SD nel 14-22%

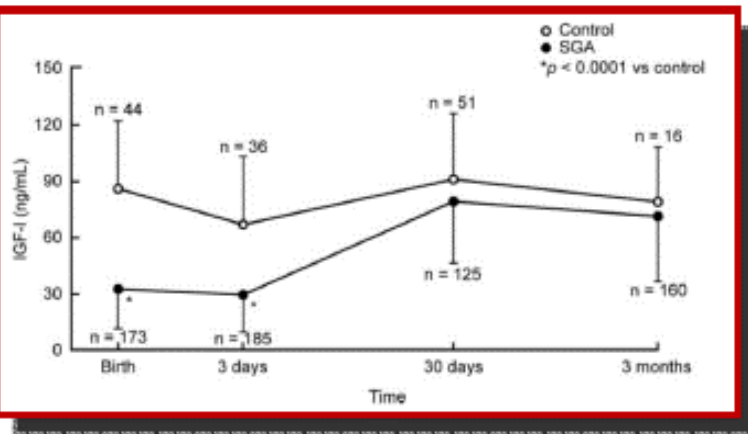


SGA: quadro ormonale

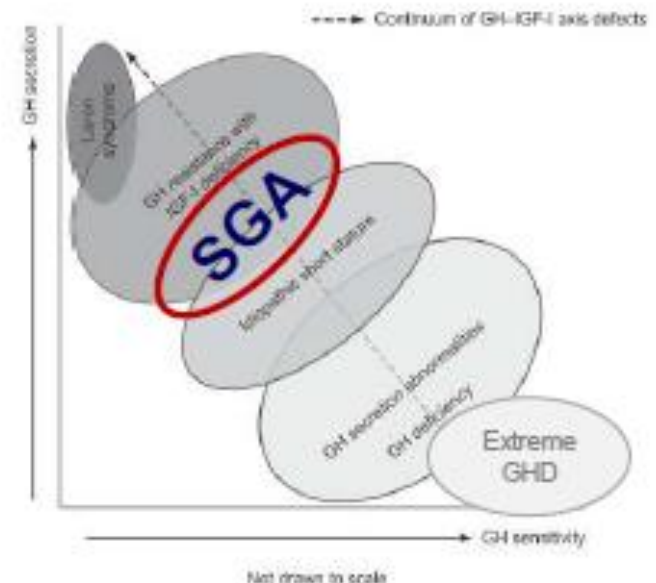
LIVELLI ORMONALI ALLA NASCITA

LIVELLI ORMONALI NEI PRIMI ANNI DI VITA

- Livelli ormonali circolanti paragonabili a quelli ritrovati in pazienti con malattie croniche
- Livelli normali o aumentati di GH
- Bassi livelli di IGF-1
- Normali livelli di GH
- IGF-1 ridotta
- Ridotta secrezione spontanea notturna di GH
- Rari casi di GHD conclamato

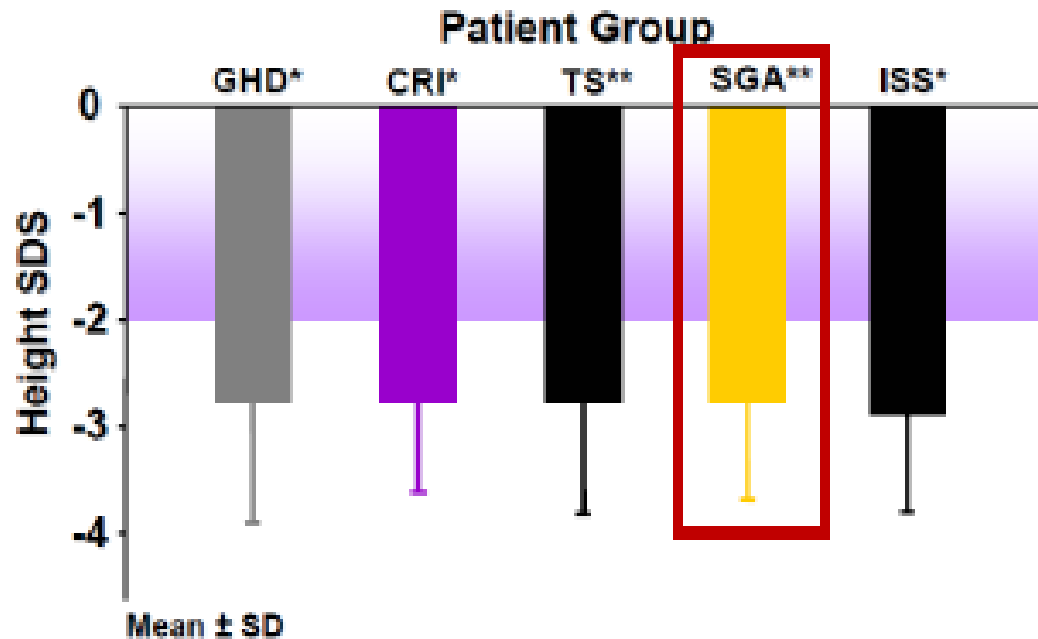


**RESISTENZA
PERIFERICA
AL GH**



SGA: mancato recupero

I pazienti SGA che non effettuano il catch-up growth mostrano una statura paragonabile a quella degli altri gruppi con bassa statura



*National Cooperative Growth Study

**Kabi International Growth Study

Uso dell'ormone della crescita nei nati SGA

Table 5. Use of growth hormone therapy in short children born SGA in the USA and Europe.

	FDA approved indication in 2001	EMA approved indication in 2003
Age at start of treatment	2 years	4 years
Height SDS at start	Not stated	−2.5 SD
Growth velocity before treatment	No catch-up growth	Less than 0 SD for age
Reference to mid parental height	Not stated	Height SDS more than 1 SD below midparental height SDS
Dose (µg/kg/day)	70	35

Nota AIFA 39 - GH

Inserita l'indicazione SGA nel 2009

- Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2.0 DS per EG
- Tabelle di Gagliardi (1999)
- Età ≥ 4 anni
- Statura ≤ -2.5 DS e VC $< 50^{\circ}$ centile
- Autorizzazione Commissioni regionali GH (o commissione ISS) con rivalutazione periodica del caso
 - In Sicilia (De Luca, Garofalo, Giordano, Sipione), ogni 6 mesi

NUOVA Nota AIFA 39 (2014)

5-07-2014

GAZZETTA UFFICIALE

Serie generale n. 154

DETERMINA 19 giugno 2014

Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (*Determina n. 616/2014*).

NOTA 39 AIFA Ormone della crescita (somatotropina)

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino
- e/o
- lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino;
- età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

Novità presenti nella nuova nota AIFA 39

- ... e/o lunghezza alla nascita
- Cambiano le carte neonatali
 - Bertino (2010) e non più Gagliardi
- Non più necessario il parere della Commissione regionale GH

Valutazione antropometrica neonatale
Riferimento carte INeS

sismec SIN SIEDP

Le carte INeS^[1] sono separate per sesso (M=maschio; F=femmina) e per primogeniti e non-primogeniti (primogenito=SI; primogenito=NO). Sono espresse secondo la parametrizzazione del metodo CG-LMS^[2].

easy-INeS

Interfaccia grafica che permette il calcolo automatico dello SDS e del centile corrispondente. È anche possibile visualizzare i grafici con la posizione del neonato rispetto alle carte INeS.

[Calcola SDS](#)

Set 1 - grafici delle carte INeS

I valori riportati nelle tabelle che qui potete scaricare, sono relativi all'età gestazionale (EG) espressa in settimane compiute (ciò significa che il valore relativo a 37 settimane è il valore medio dei bambini nati tra 37 settimane esatte e 37 settimane + 6 giorni).

[M Primogeniti](#) [F Primogenite](#) [M non primogeniti](#) [F non primogenite](#)

Set 2 - centili

Valori dei principali centili utilizzati nella pratica clinica.

[Download](#)

Windows taskbar: 23.48 27/01/2015

Valutazione antropometrica neonatale Riferimento carte INeS



Dati Anagrafici:

Nome

Bambino

Cognome

Bambino

Sesso

☒ M ☐ F

Data di nascita

01/01/2015



Primogenito

☐ Sì ☒ NO



Età Gestazionale:

Settimane

Giorni

38

2



Peso:

2420 g

SDS

-2,04

Centile

2

SGA



Lunghezza:

48,2 cm

SDS

-0,85

Centile

20



Circonferenza Cranica:

35,8 cm

SDS

1,19

Centile

88

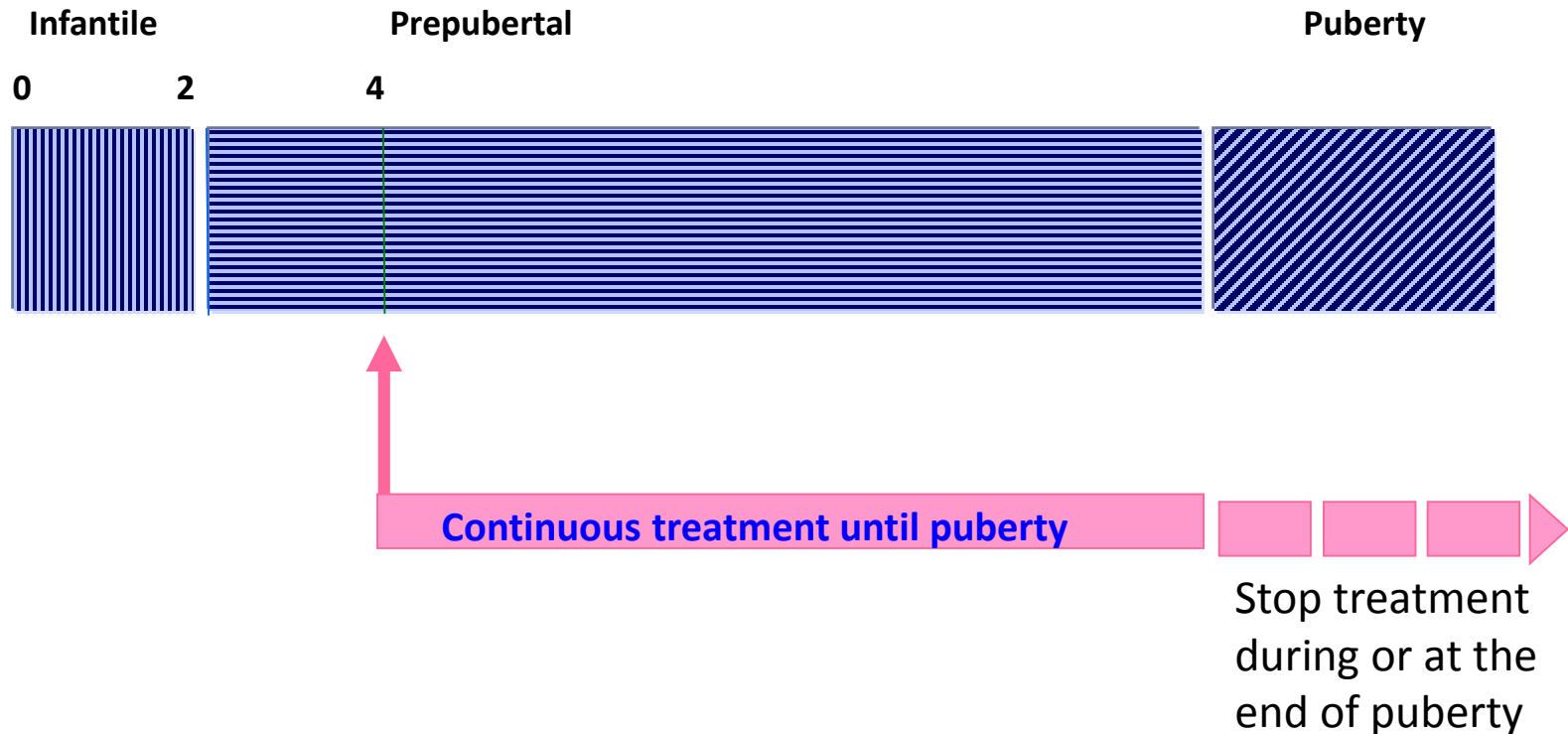


CANCELLA

RICALCOLA

GRAFICI

Per quanto tempo bisogna continuare la terapia con GH?

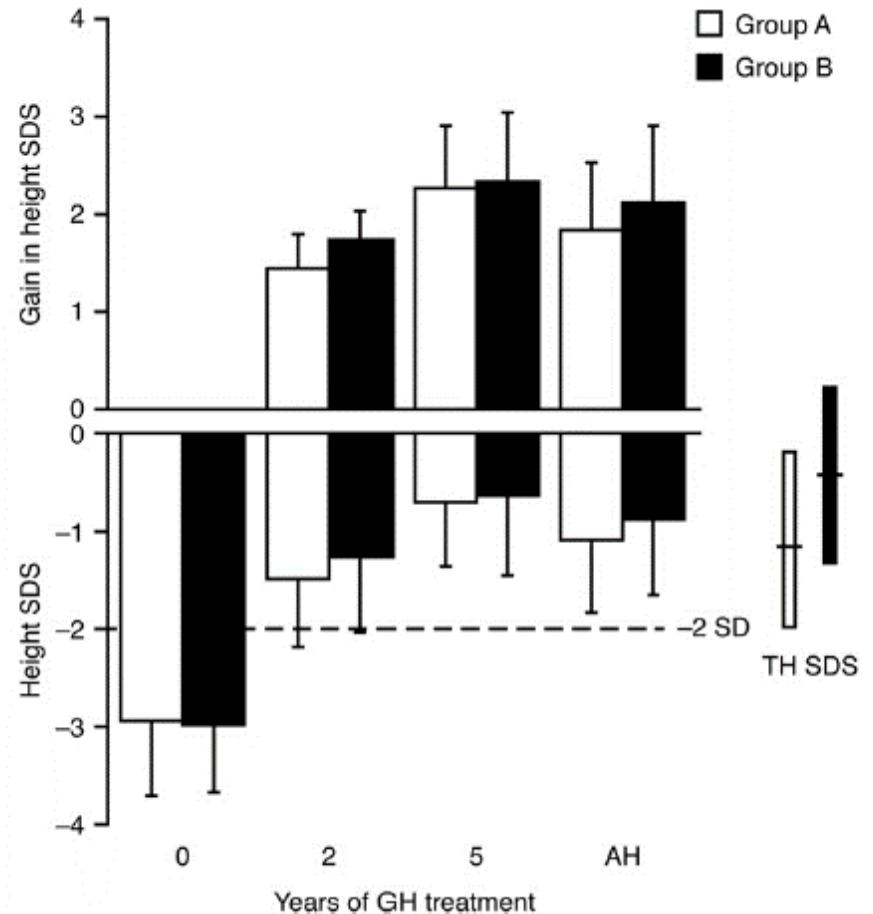


In Europa è raccomandata una prosecuzione della terapia fino al raggiungimento della statura adulta

Quale dose di GH?

Table 5. Use of growth hormone therapy in short children born SGA in the USA and Europe.

	FDA approved indication in 2001	EMA approved indication in 2003
Age at start of treatment	2 years	4 years
Height SDS at start	Not stated	-2.5 SD
Growth velocity before treatment	No catch-up growth	Less than 0 SD for age
Reference to mid parental height	Not stated	Height SDS more than 1 SD below midparental height SDS
Dose ($\mu\text{g/kg/day}$)	70	35



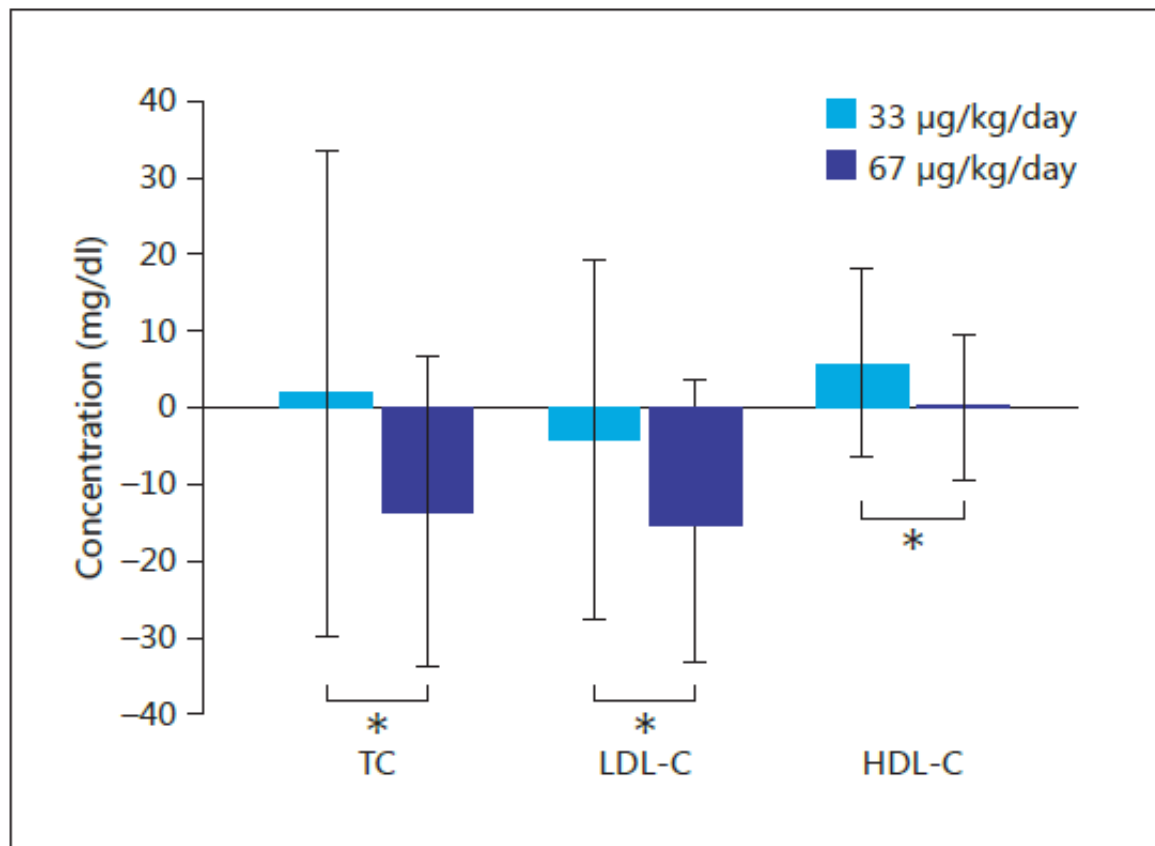
Monitoraggio dei pazienti SGA in terapia con GH

- La terapia con GH negli SGA è ben tollerata così come in tutte le altre indicazioni finora riconosciute
- Come nelle altre indicazioni andrebbero tenuti sotto controllo:
 - peso
 - omeostasi glucidica
 - livelli sierici di IGF1

Omeostasi glucidica e peso

- Un transitorio aumento dell'insulino-resistenza si può osservare in corso di terapia con GH negli SGA
- Alla sospensione della terapia regredisce regolarmente
- Non c'è finora nessun caso di diabete tipo 2 anche dopo molti anni di terapia ed alle dosi più alte
- Non vi sono differenze in termini di **glicemia, insulinemia, BMI e circonferenza vita** fra adulti ex SGA trattati e non trattati

The Impact of Long-Term Growth Hormone Treatment on Metabolic Parameters in Japanese Patients with Short Stature Born Small for Gestational Age



Monitoraggio livelli sierici di IGF-1

- Controlli semestrali sono appropriati (come in altre indicazioni)
- Si consiglia di mantenere livelli ai limiti alti della norma (fra +1.5 e +2DS), anche alla luce degli ultimi dati sulla sicurezza del GH (studio SAGhE)

Chatelain et al, Horm Res 2007

Carel et al, JCEM 2012

La nostra esperienza negli ultimi anni

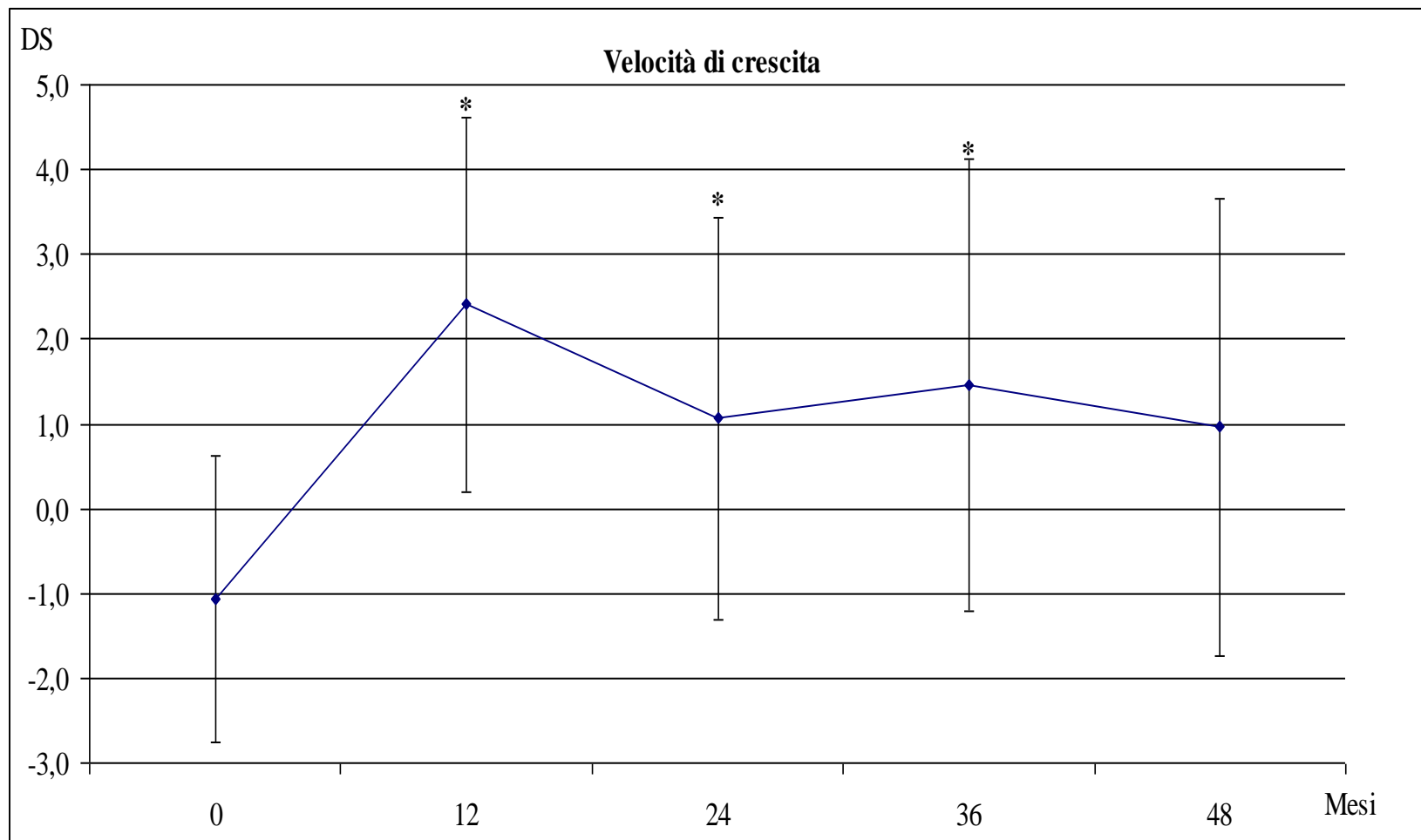
- 20 bambini hanno avviato la terapia con GH e sono seguiti presso il Centro di Endocrinologia Pediatrica del Policlinico Universitario di Messina
- Durata totale della terapia con GH è stata di 3.1 ± 1.5 anni

Studio retrospettivo volto a verificare

- L'efficacia della terapia in termini auxologici
- La sicurezza sul piano endocrino-metabolico



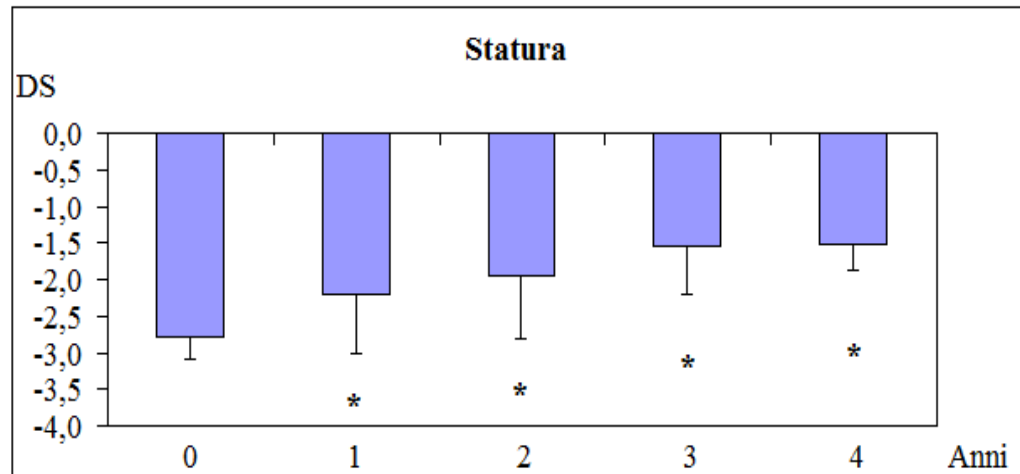
Risultati



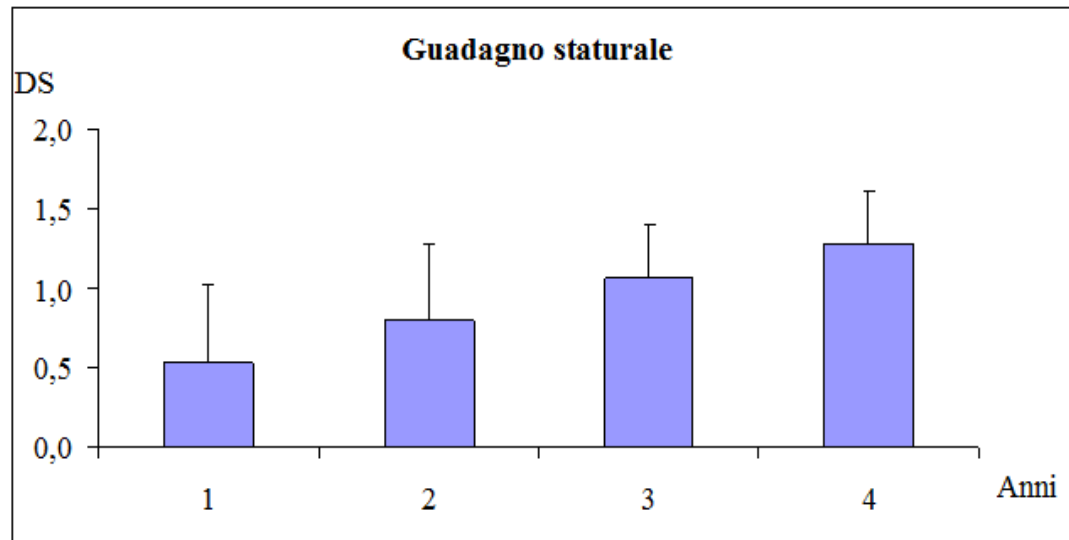
* $p < 0,05$



Risultati



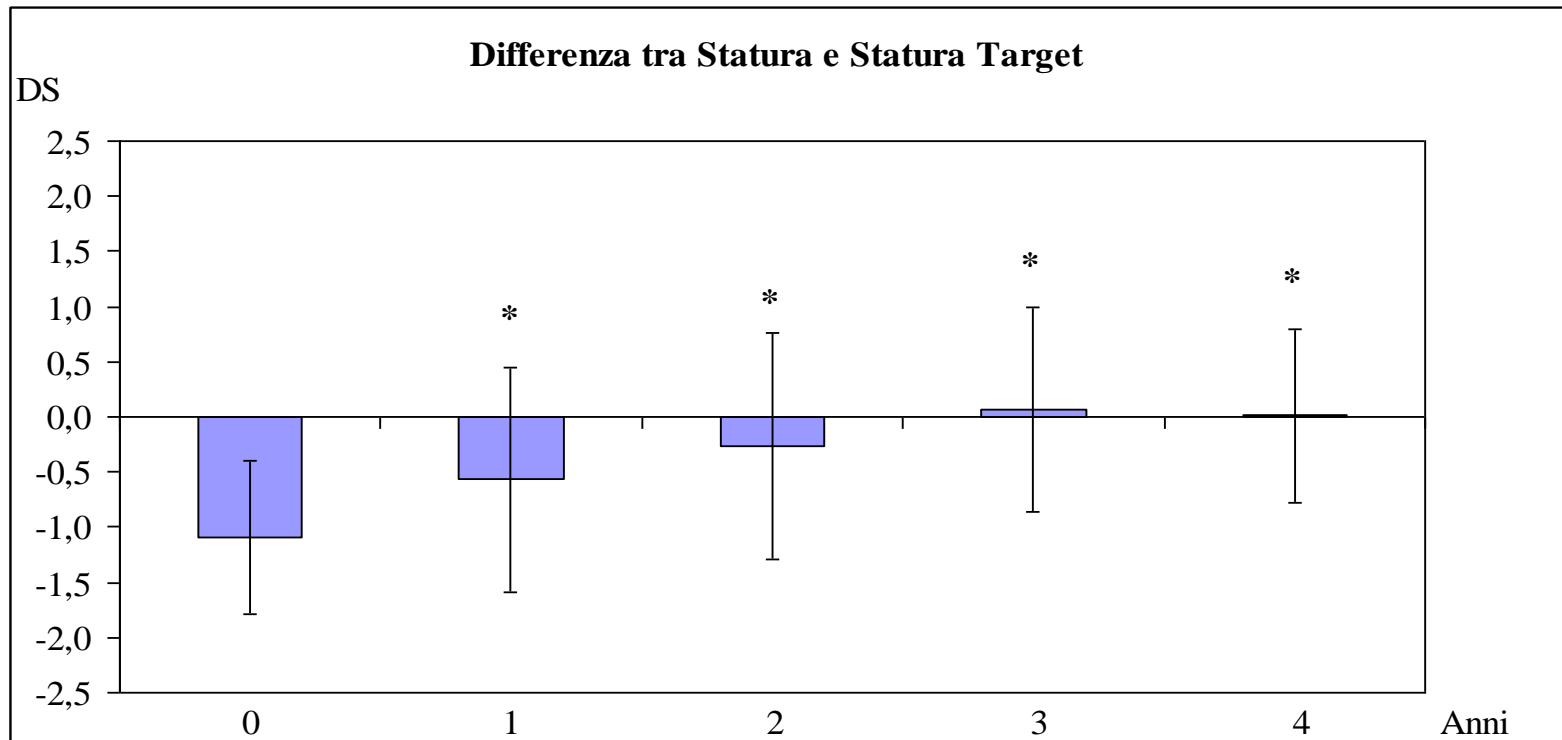
* $p < 0,05$





Risultati

Dopo solo 3 anni dal'avvio della terapia con GH i bambini nati SGA raggiungono la statura target



* $p < 0,001$



Risultati

	Avvio	1 anno	2 anni	3 anni
Glicemia (mg/dl)	85.3±8.6	85.4±10.4	88.7±11.8	82.5±9.1
* Insulina (μU/ml)	3.9±1.7	6.7±6.2	8.8±4.8	11.7±7.4
* HOMA-index	0.9±0.4	1.3±1.6	1.9±0.9	2.3±1.7
* Colesterolo totale (mg/dl)	179.4±44.8	172.5±74.2	180.0±45.3	120.3±103.7
Colesterolo HDL (mg/dl)	67.8±14.0	64.5±10.6	64.5±14.8	62.8±14.0
Trigliceridi (mg/dl)	39.6±11.6	71.0±5.7	51.0±43.7	68.5±48.8
* IGF-1 (ng/ml)	154.1±84.2	258.0±98.3	603.7±108.0	456.1±162.3



Considerazioni

- Efficacia della terapia con GH nei bambini di bassa statura nati SGA.
- Guadagno staturale progressivo
- Dopo soli quattro anni tutti i pazienti hanno normalizzato la propria statura.
- Gap statura – statura target annullato
- Nonostante la terapia con GH possa teoricamente determinare variazioni (temporanee!!) dell'asse endocrino-metabolico, nel nostro studio non si sono riscontrate alterazioni significative.

Terapia con GH negli SGA
Quali obiettivi per il futuro prossimo?

Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes

- Nonostante le linee guida per il trattamento con GH dei nati SGA suggeriscano la valutazione e l'avvio della terapia a 2-4 anni, l'età media di avvio del GH è in realtà molto più avanzata (7-9 anni)
- Molti studi hanno dimostrato che l'età all'avvio della terapia con GH è correlata ad una ottimale accelerazione della velocità di crescita, alla normalizzazione della statura in epoca prepuberale e, fattore più importante, alla statura adulta
- Per ottimizzare la statura nei nati SGA è quindi necessario un avvio più precoce del trattamento
- Chi non recupera la statura dopo i 2-3 anni, non lo farà più...

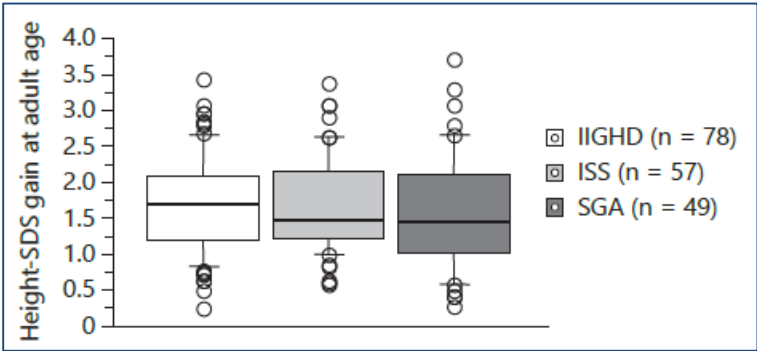


Height Gain at Adult-Height Age in 184 Short Patients Treated with Growth Hormone from Prepubertal Age to Near Adult-Height Age is Not Related to GH Secretory Status at GH Therapy Onset

		IIGHD (n = 78) girls n = 25 boys n = 53	ISS (n = 57) girls n = 14 boys n = 43	SGA (n = 49) girls n = 13 boys n = 36
CA at start of GH therapy, years	Girls	6.4±1.6	7.5±1.0	6.5±1.4
	Boys	8.5±1.8	8.3±1.7	7.8±1.8
CA pubertal growth spurt onset, years	Girls	10.0±1.0	10.8±1.1	10.3±0.8
	Boys	12.1±0.9	12.2±0.9	12.0±0.9
CA at end of GH therapy, years	Girls	13.8±0.9	14.4±0.8	14.3±0.8
	Boys	16.2±0.9	16.4±0.9	15.9±0.8
CA at adult-height age, years	Girls	15.0±0.9	15.5±1.4	15.4±0.8
	Boys	17.3±1.0	17.5±1.5	17.4±1.2
BA – CA (years) at start of GH therapy		–2.1±0.7	–2.3±0.8	–2.3±0.7
GH therapy duration, years	Prepubertal period	3.6±1.5	3.7±1.6	4.0±1.6
	Pubertal period	4.0±0.8	4.0±0.9	3.8±0.7
	Total	7.6±1.6	7.7±1.6	7.9±1.7
GH dose, µg/kg/day	Prepubertal period	31.6±3.5	31.8±4.1	31.9±3.5
	Pubertal period	30.6±3.6	31.7±2.6	31.2±2.0
Mid-parental height-SDS		–1.1±0.8 (n = 75)	–1.2±0.7 (n = 53)	–1.3±0.7 (n = 49)
Distance from mid-parental height-SDS to height-SDS at start of GH therapy		2.1±0.8 (n = 75)	2.3±0.7 (n = 53)	2.0±0.8 (n = 49)
Distance from mid-parental height-SDS to height-SDS at adult-height age		0.4±0.7 (n = 75)	0.5±0.7 (n = 53)	0.4±0.8 (n = 49)
Differences among groups were not statistically different for any of the evaluated parameters.				

Height Gain at Adult-Height Age in 184 Short Patients Treated with Growth Hormone from Prepubertal Age to Near Adult-Height Age is Not Related to GH Secretory Status at GH Therapy Onset

	IIGHD (n = 78) girls n = 25 boys n = 53	ISS (n = 57) girls n = 14 boys n = 43	SGA (n = 49) girls n = 13 boys n = 36
Height-SDS at start of GH therapy	-3.2±0.6	-3.5±0.5	-3.3±0.6
Height-SDS at adult-height age	-1.5±0.7	-1.8±0.6	-1.7±0.7
Height-SDS gain at end of first year of GH therapy	0.9±0.3	0.9±0.3	0.8±0.3
Height-SDS gain at end of second year of GH therapy	1.3±0.5	1.2±0.4	1.2±0.4
Height-SDS gain at pubertal growth spurt onset	1.7±0.6	1.6±0.6	1.7±0.7
Height-SDS gain at end of GH therapy	2.0±0.7	1.9±0.7	1.8±0.8
Height-SDS gain at adult-height age	1.7±0.7	1.7±0.6	1.6±0.8
Baseline HtV, cm/year	4.2±0.9	4.0±0.7	4.4±0.7
1st year GH therapy, HtV, cm/year	9.0±1.3	8.8±1.3	9.1±1.4
2nd year GH therapy, HtV, cm/year	6.9±1.1	6.5±0.9	6.8±1.1
Baseline HtV-SDS	-2.2±1.1	-2.1±1.0	-1.9±1.0
1st year GH therapy, HtV-SDS	4.6±1.9	4.6±1.8	4.5±1.8
2nd year GH therapy, HtV-SDS	2.6±2.0	2.1±1.4	2.0±1.4



VLBW (non necessariamente SGA)

Original Paper

HORMONE
RESEARCH IN
PÆDIATRICS

Horm Res Paediatr 2014;82:81–88
DOI: 10.1159/000358520

Received: January 27, 2013
Accepted: January 8, 2014
Published online: June 20, 2014

Height, Muscle, Fat and Bone Response to Growth Hormone in Short Children with Very Low Birth Weight Born Appropriate for Gestational Age and Small for Gestational Age

Cornelia Berndt^a Roland Schweizer^a Michael B. Ranke^a Gerhard Binder^a
David D. Martin^{a, b}

Messaggi da portare a casa (1)

- Il 10% dei nati SGA non recuperano
- Se non recuperano entro i primi due anni, difficilmente lo faranno
- Da luglio 2014 è possibile avviare la terapia con GH nei bambini ex-SGA anche per la lunghezza
- Prendere in considerazione l'invio al Centro già dopo il compimento dei 2 anni per le valutazioni preliminari ad un eventuale trattamento

Messaggi da portare a casa (2)

- La terapia con GH negli SGA è efficace e sicura e va praticata alle dosi raccomandate in nota AIFA
- Prima si inizia, meglio è in termini di risposta accrescitiva
- Attento follow-up clinico-auxologico e laboratoristico
- Particolare attenzione al bambino SGA che aumenta il BMI (2-8 anni): rischio metabolico
 - Informare la famiglia della importanza di non fare aumentare di peso il bambino

Grazie per l'attenzione



filippo.deluca@unime.it