

# Uso no convencional de la hormona de crecimiento

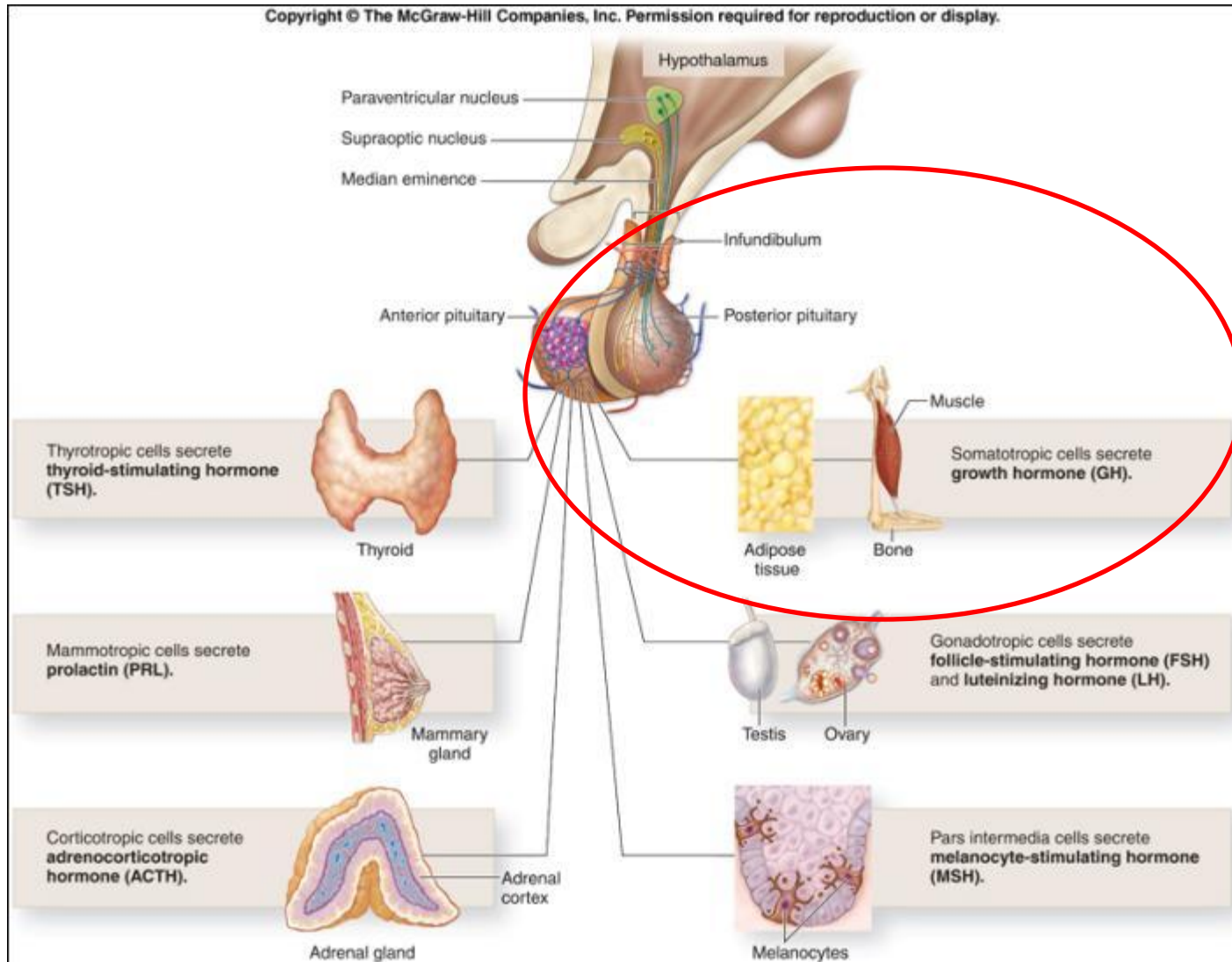
**Dr. Armando Grossi**

**Dirigente medico**

**Ospedale Pediatrico Bambin Gesù**



- IL GH è un polipeptide di 191 aminoacidi
- Secreto in maniera pulsatile dall'adenoipofisi
- Regolato in maniera positiva e negativa da peptidi ipotalamici



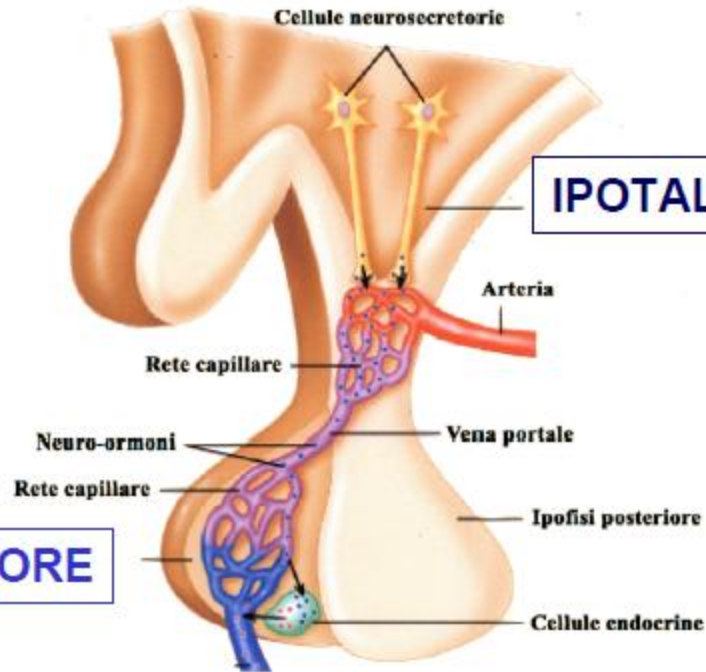
•ACTH

**GH**

•FSH - LH

•TSH - PRL

**IPOFISI ANTERIORE**



**IPO TALAMO**

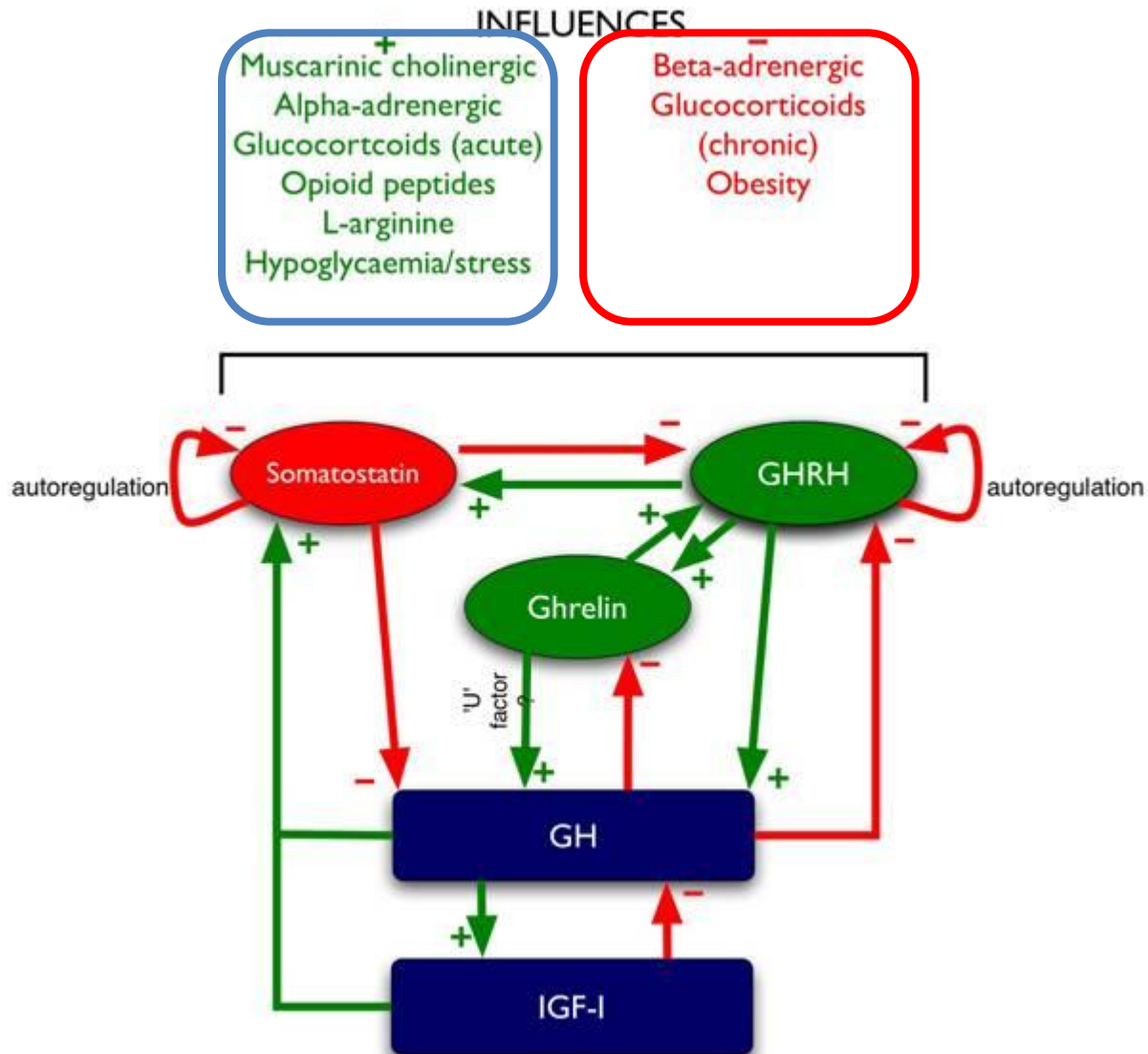
•CRH

**GHRH**

•GnRH

•TRH

# GH: neuroregolazione



# Asse ipotalamo-ipofisi-GH: neuroregolazione

Acidi grassi liberi (FFA)

Arginina  
Insulina  
Esercizio fisico  
GHRH

+

Blocco  
R-GHRH

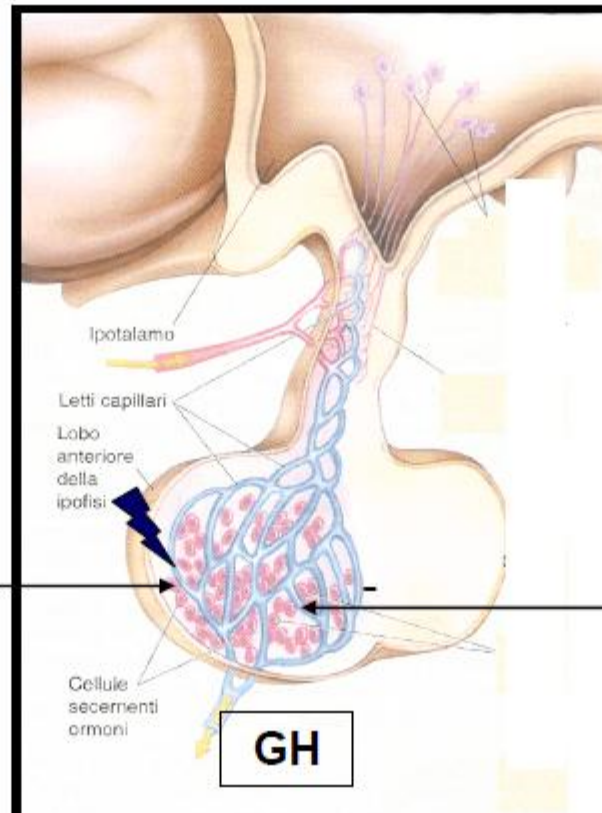
Glucosio ↑

Pasto proteico  
Aminoacidi

-

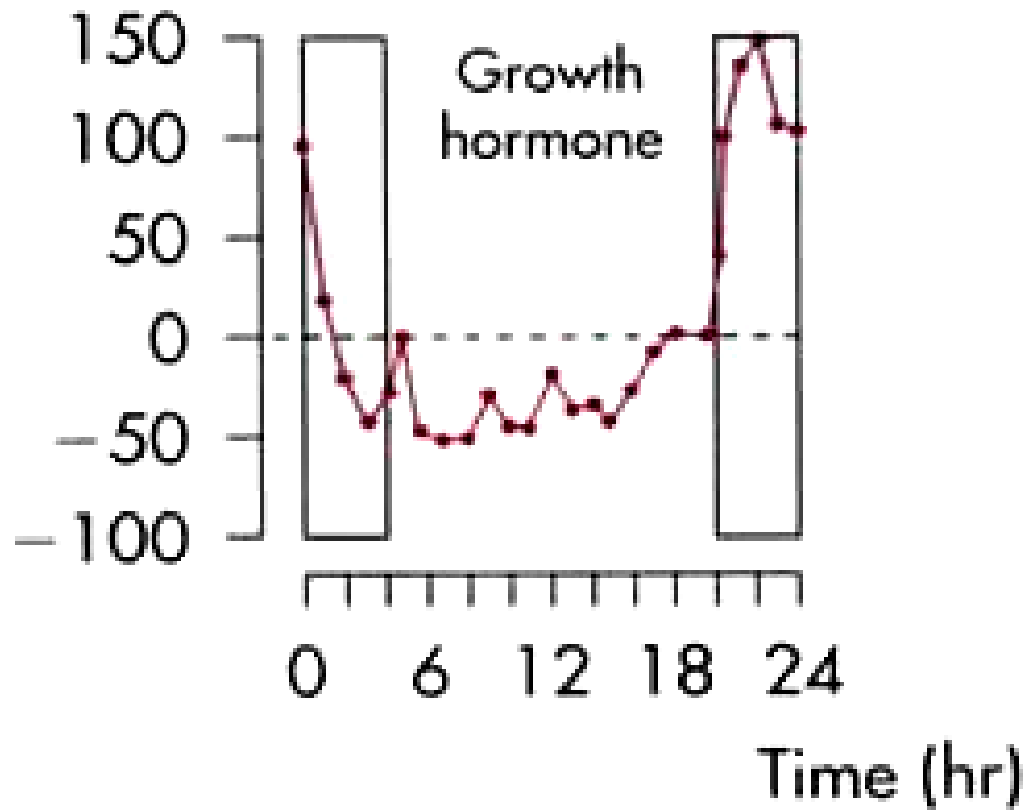
+

SS

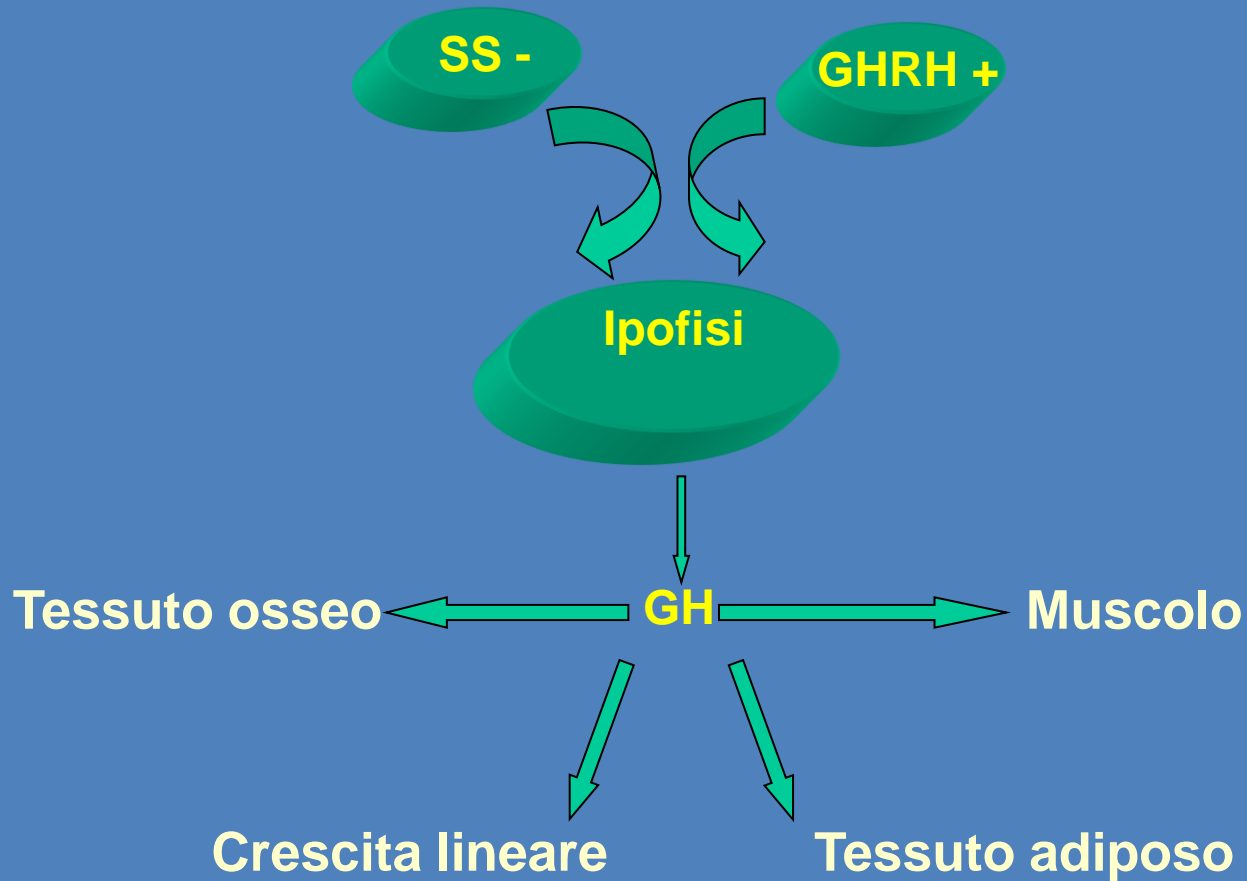


GH

# Secrezione pulsatile del GH

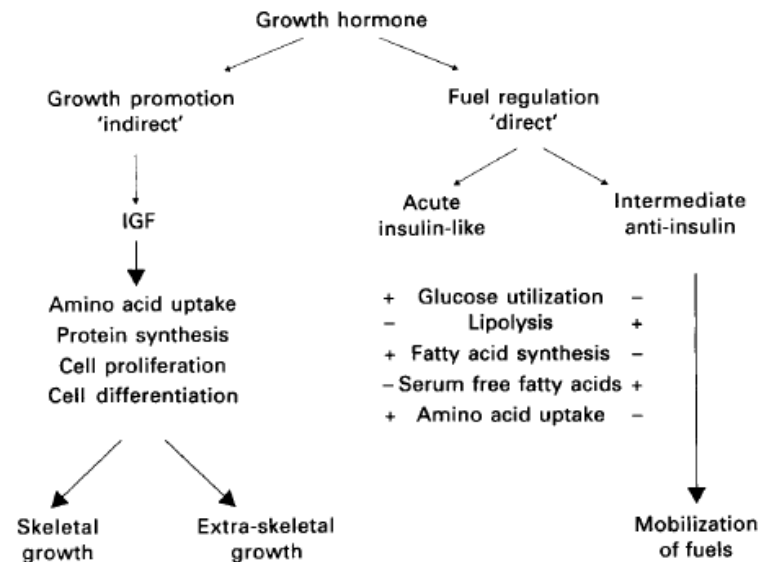


# Asse GH-IGF-I e tessuti bersaglio



# GH: azioni

- **Promuove la crescita lineare ossea (sinergico con IGF-I)**
- **Aumenta la sintesi proteica (sinergico IGF-I)**
- **Migliora la densità ossea (sinergico con IGF-I)**
- **Induce lipolisi (al contrario di IGF-I)**
- **Antagonizza l'effetto dell'insulina (al contrario di IGF-I)**
- **Induce la ritenzione di sodio, potassio, cloro e magnesio**





# Effetti metabolici del GH

✓ controllo omeostasi glucosio

Insulinoresistenza, iperglicemia

✓ lipolisi

Riduzione della massa grassa

✓ aumento della sintesi proteica

Aumento della massa magra

# Cause di bassa statura

## 1. Bassa statura genetica o familiare

## 2. Ritardo costituzionale di crescita

## 3. Disordini con altre patologie sottostanti:

### a) Malnutrizione

- Diminuito introito
- Celiachia o Crohn
- Malassorbimento
- Deficienza di vitamine o minerali
- Deficienza di zinco

### b) Disordini endocrini

- GHD
- Panipopituitarismo
- Deficienza di IGF-I
- Insensibilità al GH
- Ipotiroidismo
- Cushing
- Ipoparatiroidismo e pseudoipoparatiroidismo
- Disordini del metabolismo o azione della vitD

### c) Small for Gestational Age (SGA)

### d) Disordini cromosomici o sindromi

- Turner
- Prader-Willi
- Down
- Noonan
- Silver Russell
- Neurofibromatosi
- Di George
- Anomalie del tubo neurale

### a) Osteocondrodisplasie o disordini ossei

### e) Malattie metaboliche

### f) Malattie croniche

### g) Infezioni croniche

- HIV
- Tubercolosi
- Prassitosi

### i) Malattie oncologiche o ematologiche

### j) Diabete mellito scarsamente controllato

### k) Fattori psicosociali o stressanti

### l) Terapie croniche

- Glucocorticoidi
- Alte dosi di androgeni o estrogeni

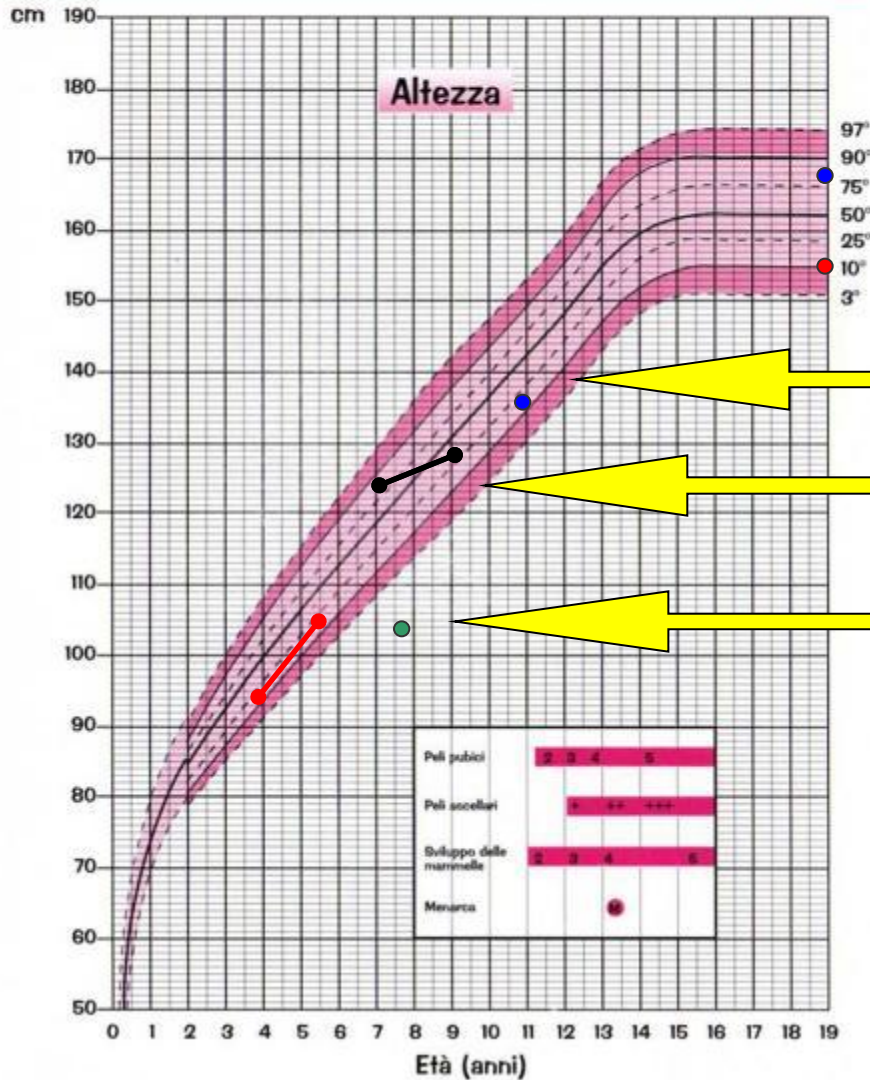
## 4. Bassa statura Idiopatica (ISS)

# Indicazioni terapeutiche

- Deficit di GH (bambini, adulti)
- Sindrome di Turner (ST)
- Bassa statura nella IRC
- Sindrome di Prader Willi (PWS)
- Bambini SGA (Small for Gestational Age) senza recupero staturale
- Dimostrate mutazioni puntiformi/delezioni del gene SHOX in pazienti con bassa statura

# Sospetto deficit di GH

Curve di crescita  
per bambine  
(0-19 anni)



Altezza < statura familiare

Rallentamento della Vel.Cr.

Grave bassa statura

# GHD: Eziologia

- **Difetti congeniti**

- A) DIMINUZIONE DI GH**

- Idiopatico
- Ereditario
- Difetto embriologico:  
Aplasia, ipoplasia, ectopia ipofisaria  
Displasia setto ottica  
Sella vuota
- GH biologicamente inattivo
- Difetto neurosecretorio

- B) RESISTENZA GH**

- Laron syndrome

- **Difetti acquisiti**

- Idiopatico
- Difetto neurosecretorio
- Tumori del SNC:  
Craniofaringioma, Disgerminoma
- Trauma
- Malattie infiammatorie
- Autoimmunità: ipofisite
- Irradiazione
- Lesione vascolare
- Disordini ematologici
- Istiocitosi

# Diagnosi GHD

- **Diagnosi**
  - **Test provocativi**
  - **Dosaggio IGF-I, IGF-BP3 (< 2 SD per sesso ed età)**
  - **RMN con mezzo di contrasto**

**NO**

- **Dosaggio basale GH  
(solo nel sospetto di GHD neonatale)**
- **RX della sella turcica**

# Tests di stimolo per il GHD

---

Test	Dose	Tempi
ITT	0.05-0.1U/Kg	0'-15'-30'-45'-60'-75'-90'
Arginina	0.5 gr/Kg	0'-30'-60'-90'-120'
Clonidina	75-150 mcg/m <sup>2</sup>	0'-30'-60'-90'-120'
Glucagone	30 mcg/Kg	0'-60'-90'-120'-150'
GHRH	1 mcg/Kg	0'-30'-60'-90'-120'
L-Dopa	150 mg (<15Kg)	
	250 mg (15-35Kg)	
	500 mg (>35Kg)	

---

# Terapia con GH nei bambini

## ✓ Quando?

- Appena posta la diagnosi (2 test provocativi + RMN) nei deficit idiopatici
- Dopo aver corretto deficit associati
- Dopo aver rimosso eventuali lesioni neoplastiche ed in assenza di tumore in fase attiva

## ✓ Per quanto tempo?

- Fino alla chiusura delle cartilagini di accrescimento
- Fino a quando la VC annua si riduce al di sotto di 2,5 cm

**SUCCESSIVAMENTE RIVALUTAZIONE!!!**



# Eta' di transizione

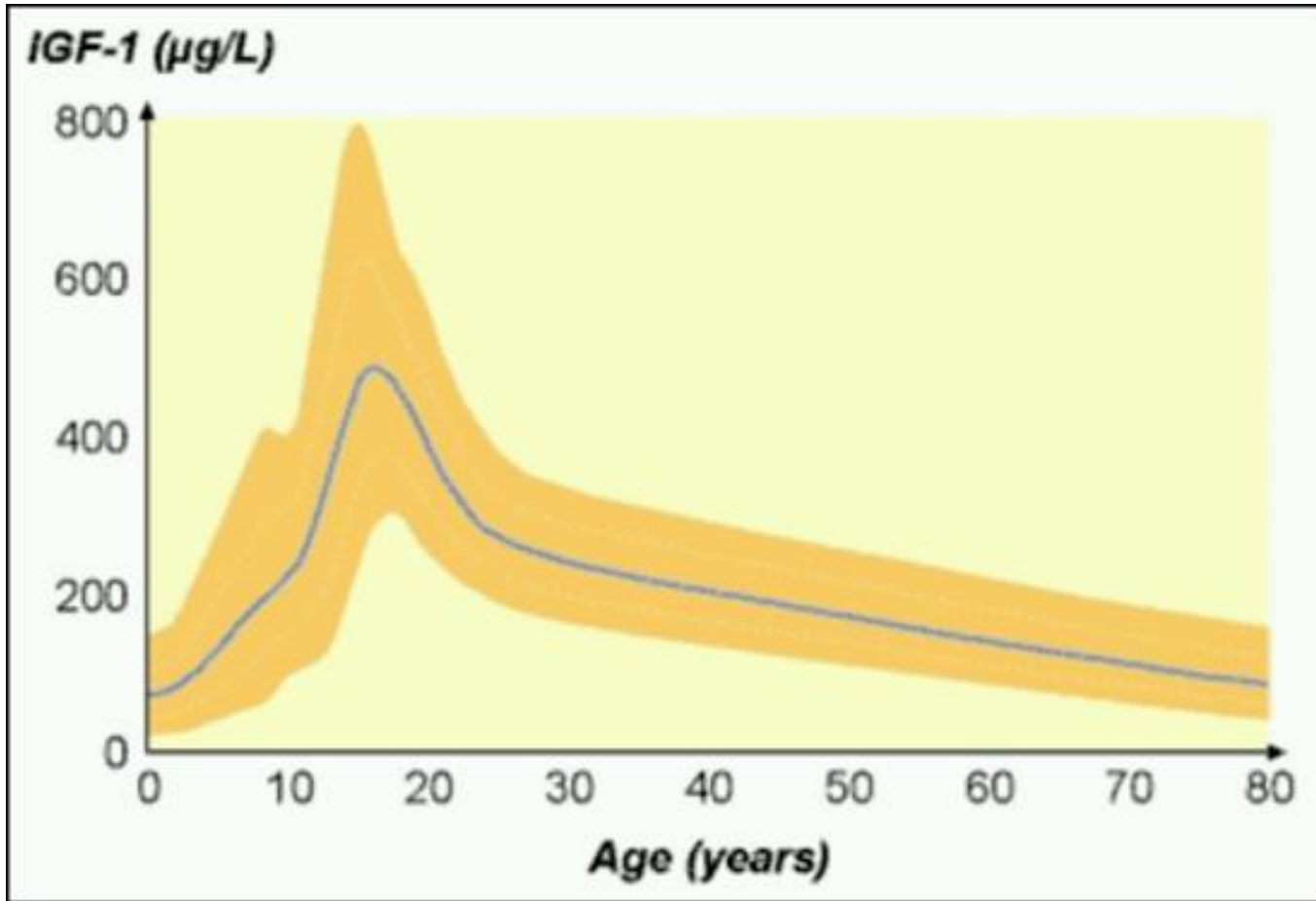
- **Pazienti che hanno completato la terapia con GH per la completa chiusura delle cartilagini di accrescimento**
- **Necessitano di rivalutazione (retesting) se affetti da deficit di Ormone della crescita (GHD) idiopatico**
- **Non è necessario effettuare una rivalutazione se i pazienti sono affetti da cause organiche di GHD o se panipopituitarici**
- **I livelli di GH necessari in questa fascia di età sono più elevati rispetto a quelli necessari nell'età adulta**

# GHD in età adulta

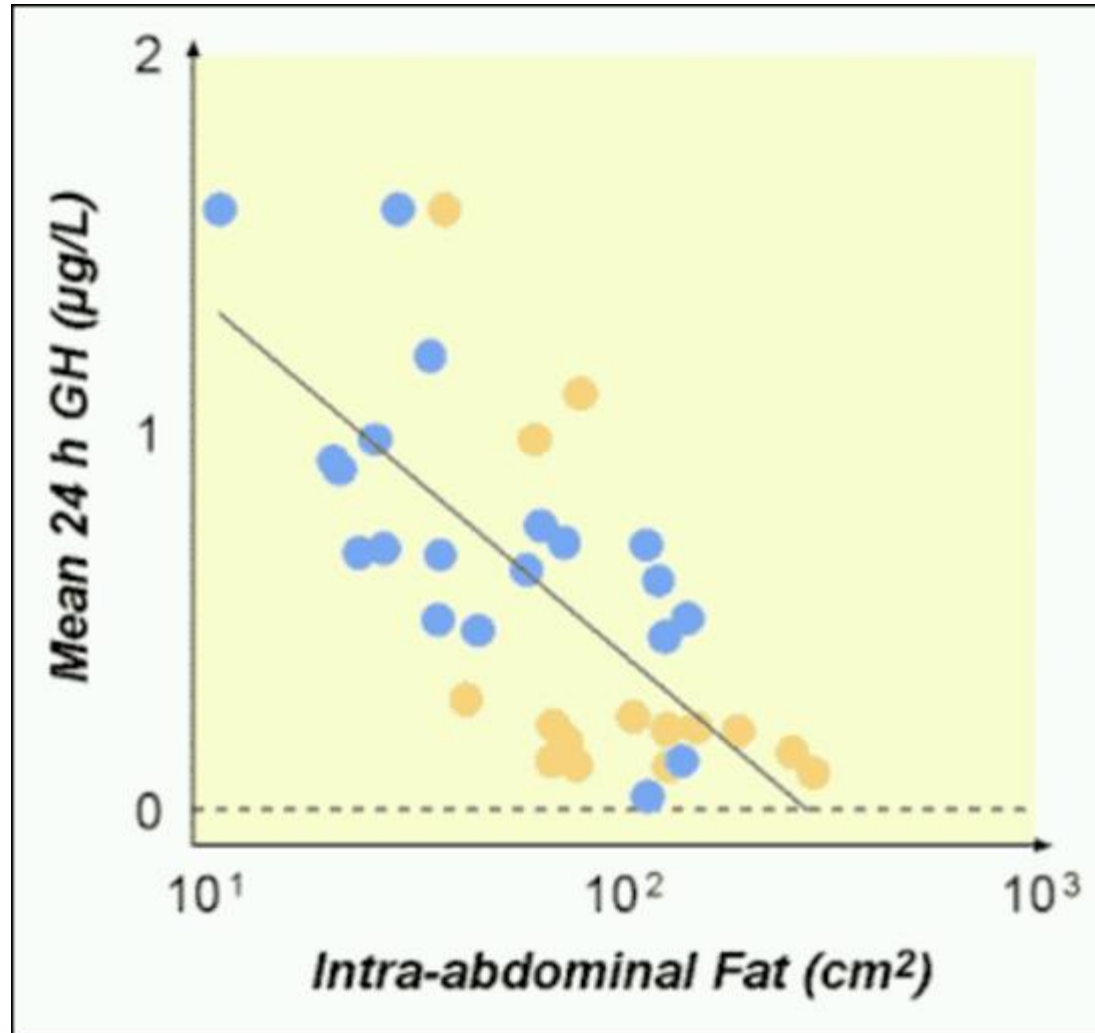
## Adulti GHD: caratteristiche

- **Aumento del grasso viscerale**
- **Insulino-resistenza**
- **Riduzione della massa magra**
- **Osteoporosi**
- **Ridotta performance fisica**
- **Aumento del rischio cardiovascolare**

# Età, composizione corporea e livelli di IGF-1



# Composizione corporea e secrezione integrata di GH



Vahl N, Jorgensen JOL, Skjaerbaek C, Veldhuis J, Orskov H, Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *Am J. Physiol.* 1997; 272: E1108-E1116.

# Terapia con GH in età adulta

## ✓ Perché?

- **Aumento della massa magra**
- **Riduzione del tessuto adiposo**
- **Aumento della densità ossea**
- **Miglioramento della contrattilità cardiaca**
- **Miglioramento della qualità di vita**
- **Aumento della capacità fisica**

# Sindrome di Turner

- 1:2000 nate di sesso femminile
- Causa: anomalia o assenza di un cromosoma X
- La **bassa statura** è una caratteristica del 95% delle affette



- Ritardo di crescita in utero
- Rallentamento della crescita durante l'infanzia
- Mancata accelerazione della crescita puberale

# GH e Sindrome di Turner

## ✓ Perché?

- Accellera la velocità di crescita
- Migliora la statura finale (media 148 cm vs 141)

## ✓ Quando?

- Appena la statura si riduce al di sotto del 5° percentile delle curve normali
- Intorno ai 2 anni di vita
- (eventuale associazione con estrogeni a bassissime dosi ?)

## ✓ Per quanto tempo?

- Fino al raggiungimento di 14 anni di età ossea
- Fino a quando la VC annua si riduce al di sotto di 2,5 cm

# GH ed insufficienza renale (IR)

- La **bassa statura** ed il ritardo di crescita nella IR:
  - Acidosi
  - Malnutrizione
  - Iperparatiroidismo secondario

## ✓ Perché?

- Il GH aumenta la biodisponibilità di IGF-I
- Effetto anabolizzante



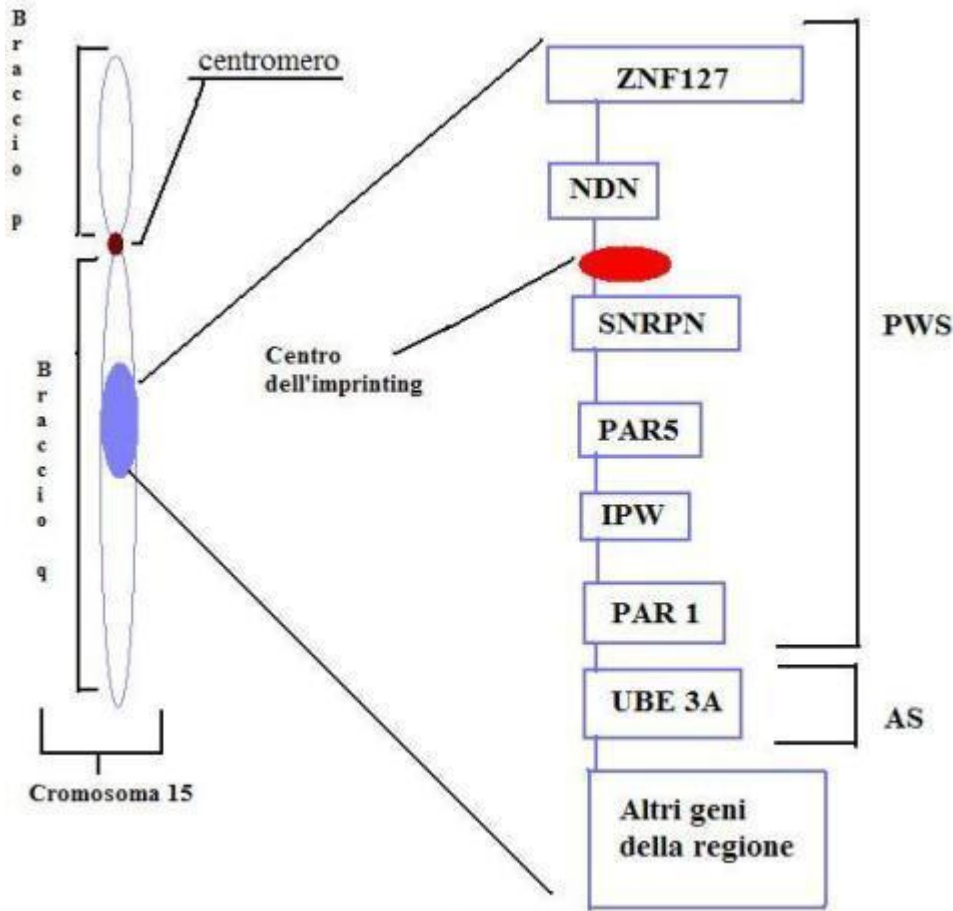
# Sindrome di Prader Willi

- Rara: 1:15000; 1:25000 nati vivi
- Causa: - Delezione da imprinting-delezione paterna  
- Disomia uniparentale materna
- La **bassa statura** è una caratteristica della sindrome

- ✓ Diminuita attività fetale
- ✓ **Grave ipotonia infantile**
- ✓ Problemi alimentari dell'infanzia
- ✓ **Ipogonadismo (ipogonadotropo)**
- ✓ **Bassa statura**
- ✓ Mani e piedi piccoli
- ✓ Ritardo mentale di grado medio
- ✓ Facies caratteristica
- ✓ **Obesità**
- ✓ Problemi comportamentali (adolescenza)
- ✓ Tendenza a sviluppare diabete (adolescenza)

*Prader, 1956*

# Locus 15q11-q13



PWS: geni correlati alla PWS

AS: geni correlati alla Sindrome di Angelman

- Il locus contiene geni che subiscono imprinting (materni)
  - La regione deleta contiene informazioni per la sintesi di *necdina*
- 
- *Necdina* è una proteina nucleare espressa nei neuroni

# GH e Sindrome di Prader Willi

**Caratteristiche cliniche: ipotonia, obesità, bassa statura, ritardo puberale, ipogonadismo**

## ✓ Perché?

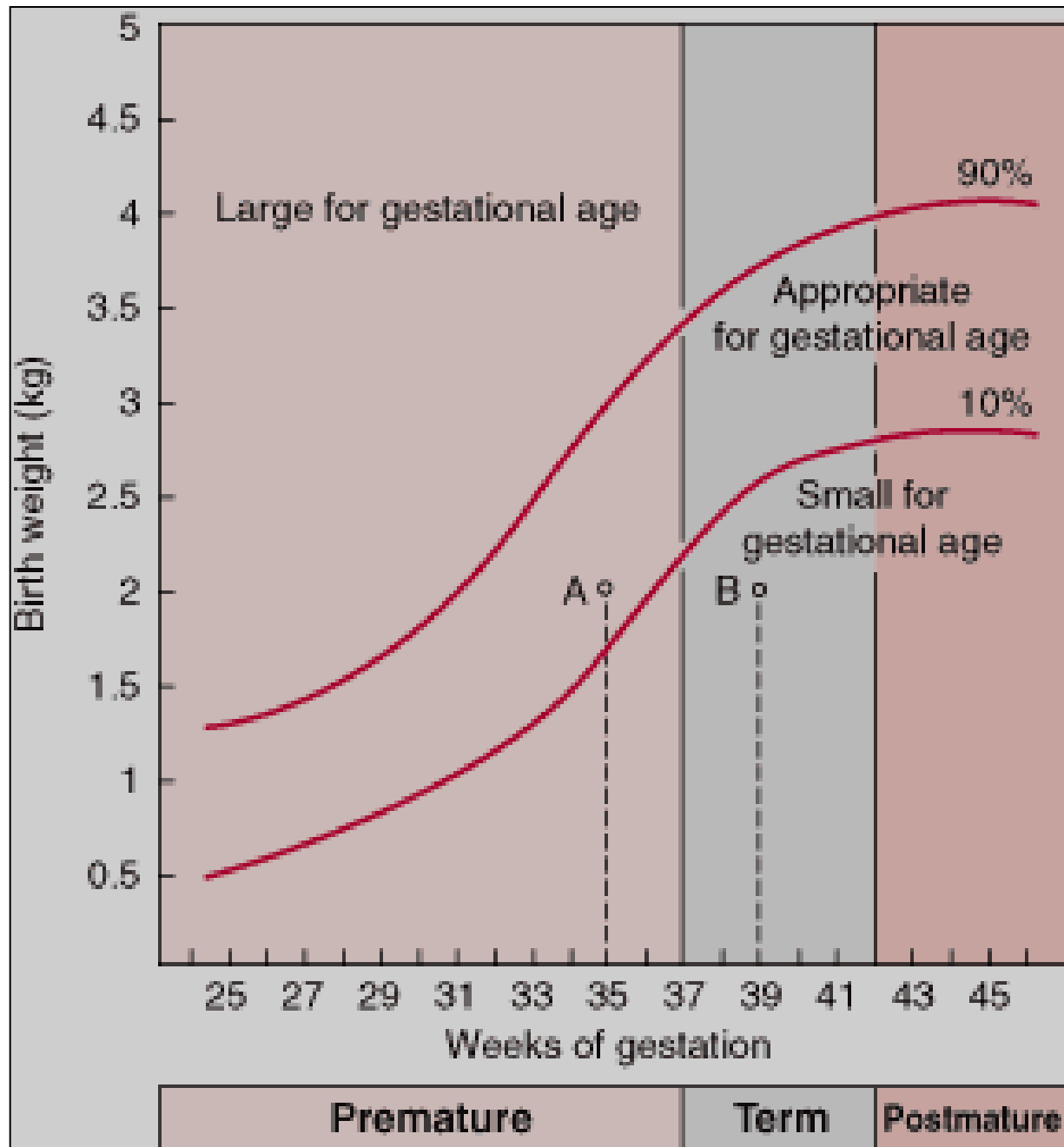
- **Accellera la velocità di crescita**
- **Riduce la massa grassa**
- **Aumenta la massa magra**
- **Migliora l'agilità e la forza**
- **Nei bambini più piccoli: miglioramento dell'ipotonia**

# Nati piccoli per età gestazionale (SGA)

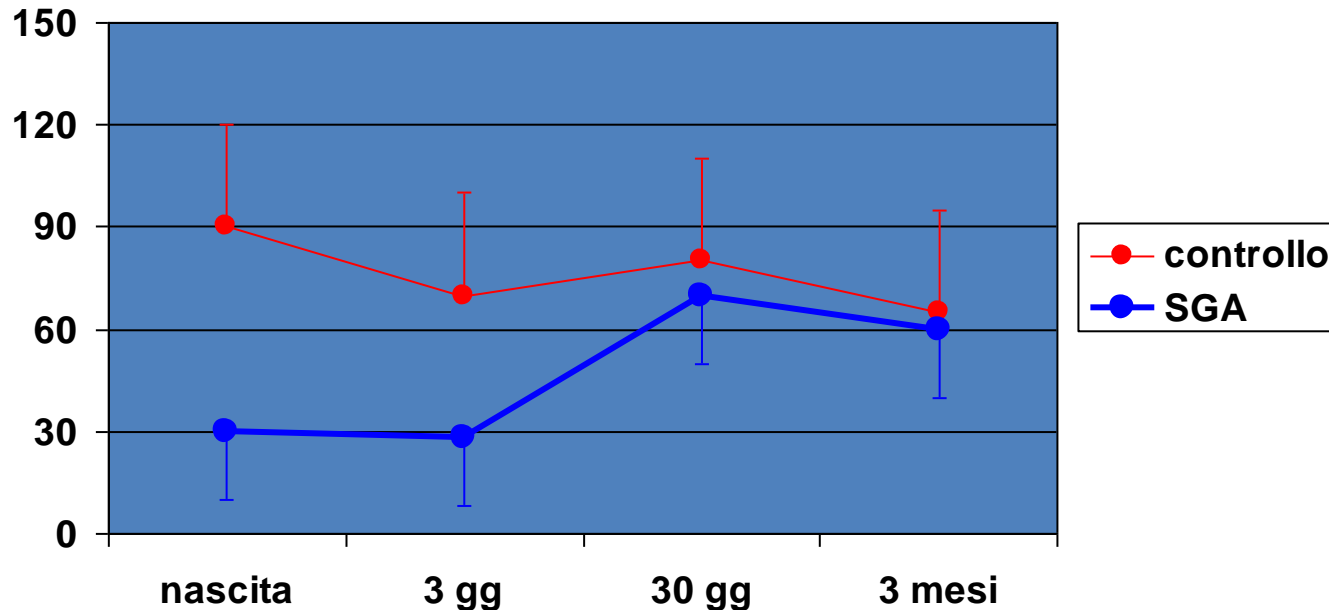
1. **Definizione:** neonato a termine ( $\geq 37^a$  settimana) con parametri auxologici (peso e/o lunghezza)  $< -2$  SD rispetto alla popolazione di riferimento
2. **Incidenza:** 5% dei neonati

**Il 10 % dei neonati SGA/IUGR non presentano adeguato catch-up growth entro i primi 2 anni di vita (6-24 mesi) (statura finale  $< -2$  SD;  $< 12$  cm rispetto alla media della popolazione di riferimento)**

- **La bassa statura** ed il ritardo di crescita nei bambini SGA:
  - Ridotta crescita durante l'infanzia
  - Anticipo Puberale



# SGA: Riduzione dei livelli di IGF-1



**I livelli di IGF-I risultano significativamente ridotti nel sangue del cordone ombelicale dei nati SGA ma si normalizzano entro i primi 3 mesi (*Leger et al., 1996*)**

# GH e SGA

## ✓ Perché?

- Migliora i livelli circolanti di IGF-I
- Migliora la biodisponibilità di IGF-I

## ✓ Quando?

- A circa 4 anni se non presentano il recupero staturale

## ✓ Per quanto tempo?

- Nei primi 2 anni induce il maggiore recupero staturale
- Rivalutazione dopo 2 anni di trattamento
- Fino al raggiungimento della statura finale (?)

# SHOX gene

## Short stature HomeoboX-containing gene

- ✓ Gene pseudoautosomico (Xp22, Yp11.3)
- ✓ Sono stati dimostrate mutazioni puntiformi o delezioni del gene SHOX in pazienti con bassa statura
- ✓ Estrema variabilità fenotipica
  - Semplice bassa statura
  - Sindrome di Leri Weill
  - Sindrome di Langer



# SHOX gene



**Malformazione di Madelung**

# GH come terapia per:

- **Bassa statura familiare e idiopatica**
- **Acondroplasia e ipocondroplasia**
- **Sindromi dismorfiche**
- **Ustioni**
- **Artrite idiopatica giovanile**
- **Intestino corto congenito**
- **Sindrome surrenogenitale**

# Growth and Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Diseases

Alba Morales Pozzo, MD\*, Stephen F. Kemp, MD, PhD

## KEYWORDS

- Growth hormone • Short stature • Burns • Short bowel syndrome
- Chronic inflammation • Short bowel syndrome • Cystic fibrosis
- Chronic kidney disease

## KEY POINTS

- Growth hormone (GH) is a powerful growth-promoting anabolic hormone that may have further use in treating a number of chronic childhood diseases.
- When used to treat cystic fibrosis, GH may offer stimulation of linear growth, as well as better energy balance.
- Height- and nonheight-related benefits of GH therapy in patients suffering from chronic inflammatory conditions like juvenile idiopathic arthritis (JIA) and Crohn disease (CD) have been reported and will need to be further studied.
- GH should not be used in critically ill patients, since it has been associated with increased mortality in this population.
- The chronic use of glucocorticoids induces a catabolic state that may be ameliorated by the concomitant use of GH in some patients.
- Beneficial effects of GH therapy in conditions like thermal trauma, short bowel syndrome and X-linked hypophosphatemic rickets have been reported and deserve further study.

## INTRODUCTION

Growth hormone (GH) was first used to treat a patient in 1958.<sup>1</sup> For the next 25 years, it was available only from cadaver sources, which was of concern because of safety considerations and short supply. In 1985, GH produced by recombinant DNA techniques became available, expanding its possible uses. Since that time there have been three indications approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for GH deficiency and 9 indications approved for non-GH deficiency (GHD) states. Numerous clinical trials support its use in children with GHD as well as other disorders associated with growth

Arkansas Children's Hospital, University of Arkansas for Medical Sciences, 1 Children's Way, Little Rock, AR 72202-3591, USA

\* Corresponding author.

E-mail address: MoralesAlba@uams.edu

Endocrinol Metab Clin N Am 41 (2012) 747–759

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ec.2012.07.001>

0889-8529/12/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

[endo.theclinics.com](http://endo.theclinics.com)

*Acta Paediatrica*, 2006; 95 Suppl 452: 9–13



## Non-conventional use of growth hormone therapy

MARCO CAPPÀ, GRAZIAMARIA UBERTINI, DIEGO COLABIANCHI, ROSSANA FIORI & PAOLA CAMBIASO

*Department of Paediatric Medicine, Endocrinology Unit, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Scientific Institute (IRCCS), Rome, Italy*

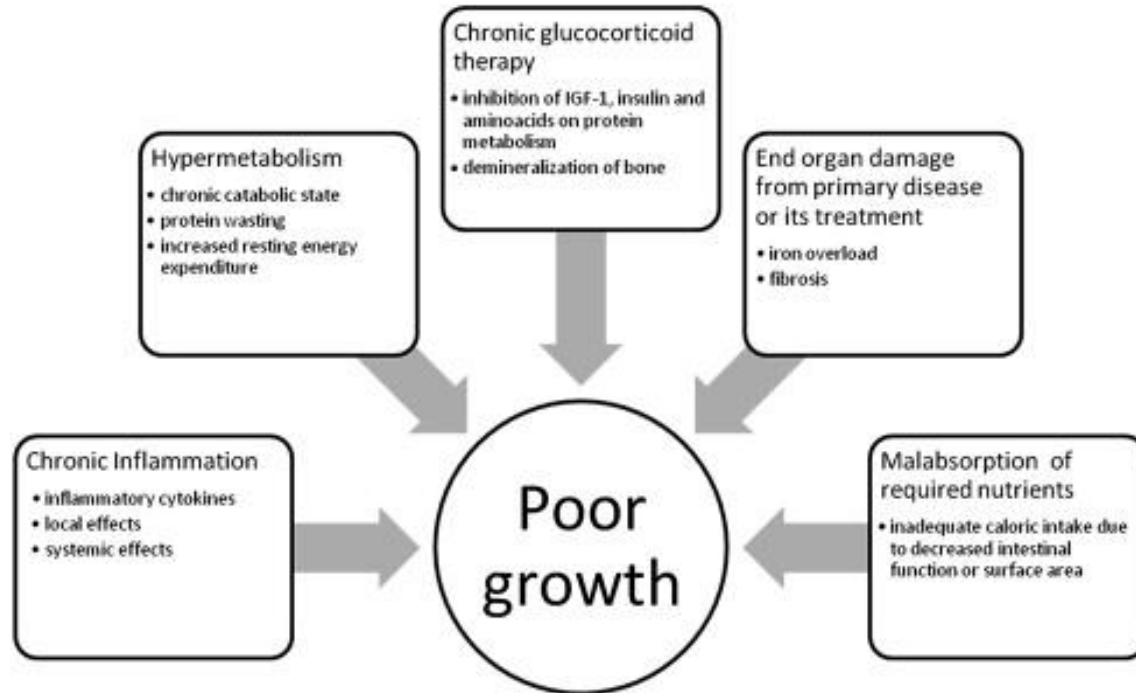


Fig. 1 Contributing factors to poor growth in children with chronic diseases.

Alba Morales Pozzo , Stephen F. Kemp

### **Growth and Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Diseases**

Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Volume 41, Issue 4, 2012, 747 - 759

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2012.07.001>

# Growth and Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Diseases


Alba Morales Pozzo, MD\*, Stephen F. Kemp, MD, PhD

## KEYWORDS

- Growth hormone • Short stature • Burns • Short bowel syndrome
- Chronic inflammation • Short bowel syndrome • Cystic fibrosis
- Chronic kidney disease

## KEY POINTS


- Growth hormone (GH) is a powerful growth-promoting anabolic hormone that may have further use in treating a number of chronic childhood diseases.
- When used to treat cystic fibrosis, GH may offer stimulation of linear growth, as well as better energy balance.
- Height- and nonheight-related benefits of GH therapy in patients suffering from chronic inflammatory conditions like juvenile idiopathic arthritis (JIA) and Crohn disease (CD) have been reported and will need to be further studied.
- GH should not be used in critically ill patients, since it has been associated with increased mortality in this population.
- The chronic use of glucocorticoids induces a catabolic state that may be ameliorated by the concomitant use of GH in some patients.
- Beneficial effects of GH therapy in conditions like thermal trauma, short bowel syndrome and X-linked hypophosphatemic rickets have been reported and deserve further study.



## *GH Therapy in Cystic Fibrosis*

---

Several studies have suggested that GH therapy in CF increases growth velocity as well as weight.<sup>3,4</sup> A recent evaluation of 10 controlled clinical trials<sup>5</sup> and 8 observational studies<sup>5</sup> showed that in the controlled trials, markers of pulmonary function, anthropometrics, and bone mineralization all appeared to be increased



## *GH Therapy in Chronic Inflammation/Chronic Steroid Use*

---

Results from these therapeutic trials show that GH therapy can decrease the height deficit that occurs during the active phase of JIA, giving rise to a final height that is close to the midparental target height.<sup>16</sup>

a normalization and increase of total bone and muscle CSA at final height. Treated patients' fat mass stabilized at the lower limit of normal for healthy children in keeping to the anabolic effect of GH.<sup>17</sup>

### *Crohn disease*

findings included: an increase in height velocity and bone density in 10 children with CD with an average age of 12.5 years; positive changes in body composition, linear growth, and bone metabolism in corticosteroid-dependent patients with inflammatory bowel disease (in the absence of glucose metabolism deterioration); and amelioration in the clinical severity of the disease in 37 adult patients with CD as measured by a decrease in their CD activity index score after 4 months of GH therapy.

Alba Morales Pozzo , Stephen F. Kemp

**Growth and Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Diseases**

Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Volume 41, Issue 4, 2012, 747 - 759

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2012.07.001>



## → Hypermetabolism/Thermal Injury

recently, a large prospective randomized single-center controlled clinical trial in pediatric patients with massive burns enrolled between 1998 and 2007 demonstrated the following results: rhGH significantly improved growth and lean body mass while attenuating hypermetabolism; GH-treated patients had increased levels of serum GH, IGF-1 and IGF-BP3, and percent body fat content was decreased. Additionally, resting energy expenditure improved with GH treatment, and long-term administration of GH significantly improved scarring at 12 months after the burn.<sup>37</sup> The authors concluded that long-term treatment with GH enhanced recovery of severely burned pediatric patients.

Branski LK, Herndon DN, Barrow RE, et al. Randomized controlled trial to determine the efficacy of long-term growth hormone treatment in severely burned children. *Ann Surg* 2009;250:514.

## → Short Bowel Syndrome

teral nutrition.<sup>39,41</sup> Clinical trials of GH therapy in SBS show that patients with 70 to 100 cm of remnant bowel and without an intact colon have the greatest benefit from GH, as this group had the greatest rate of complete discontinuation of parenteral nutrition.<sup>42</sup>

McMellen ME, Wakeman D, Longshore SW, et al. Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19:35.

Alba Morales Pozzo , Stephen F. Kemp

**Growth and Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Diseases**

Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Volume 41, Issue 4, 2012, 747 - 759

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2012.07.001>

# GH: dosaggi

## DISORDINI

## DOSI

mcg/Kg/die

mg/Kg/sett

### 1. GHD:

Bambini

25-35

0.17-0.22

Adolescenti

12-25

0.17-0.7

Adulti

6

0.02-0.17

### 2. Sindrome di Turner

45

0.25-0.33

### 3. Sindrome di Prader Willi

35-45

0.25-0.33

### 4. SGA

35-50

0.25-0.40

### 5. Insufficienza renale cronica

45

0.25-0.33



# Effetti collaterali

## 1) Artralgie, mialgie, edemi delle estremità, Tunnel carpale

- Legati alla ritenzione idrica
- Più comuni nei pazienti adulti
- Si risolvono spontaneamente in pochi mesi di terapia

## 2) Pseudotumor cerebri o ipertensione endocranica benigna

- Sintomo: **Cefalea**
- Segni: papilledema alla valutazione del Fundus Oculi
- Più comune nei bambini
- Regredisce con la sospensione/riduzione del GH

# Effetti collaterali

## 3) Epifisiolisi della testa del femore

- Sintomo: **Dolore anca**
- Legata all'incremento della Velocità di Crescita

## 4) Ginecomastia transitoria

## 5) Resistenza all'insulina; iperglicemia

- Regredisce con la sospensione del GH

# Controindicazioni alla terapia con GH

- ✘ Tumori maligni in fase attiva**
- ✘ Iperensione endocranica benigna**
- ✘ Retinopatia diabetica proliferativa e preproliferativa**

# GH e neoplasie

- **Incidenza di neoplasie nella popolazione trattata con GH**

- l'incidenza di tumori fra i pazienti trattati con GH è paragonabile a quella della popolazione generale eccetto che per i pazienti ad alto rischio  
(pazienti con pregresso tumore cerebrale o linfomi e leucemie)

# **GH e neoplasie**

## **■ Incidenza di leucemia in pazienti trattati con GH**

**-Dai numerosi studi in letteratura l'incidenza di leucemia fra i pazienti GH trattati è di 1: 47300, paragonabile a quella della popolazione generale**

**-I casi di leucemia sono stati descritti tra i pazienti con fattori di rischio (pregresso tumore o radioterapia)**

# GH e neoplasie

- Recidiva o secondo tumore
- Recidiva di craniofaringioma
- Recidiva di tumore cerebrale

5 programmi di studio post marketing

- *The National Cooperative Growth Study (NCGS, Genentech); dal 1985*
- *The Kabi International Growth Study (KIGS, Pharmacia); dal 1987*
- *OZGROW (Governo Australia e Pharmacia); dal 1989*
- *The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (Eli Lilly); dal 1999 (Hypoccs, Genesis)*
- *on going: studio SaGHe*

- NON SONO STATI DIMOSTRATI AUMENTI DI INCIDENZA DI SECONDI TUMORI

- NEL CRANIOFARINGIOMA, LE RECIDIVE CORRELANO CON LE TERAPIE EFFETTUATE ALLA DIAGNOSI (CHIRURGIA E RT) ED ALLA PERSITENZA DI MALATTIA

***Grazie per l'attenzione!***

