

# Terapia con ormone della crescita in età pediatrica. Importanza delle dosi nelle varie indicazioni

## Parole chiave

terapia con ormone della crescita, età pediatrica, deficit di GH, dose, farmacogenomica.

## Key words

growth hormone therapy, adherence, children, GH deficiency, GH dose, pharmacogenomics.

## Riassunto

In Europa le indicazioni per la somministrazione dell'ormone della crescita in età pediatrica approvate dall'European Medicines Agency (EMA) sono: il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), la sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi, l'insufficienza renale cronica, i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age - SGA*) e l'aploinsufficienza del gene SHOX, ciascuna con specifica posologia. Tali condizioni presentano infatti una differente risposta alla terapia, espressione di una diversa sensibilità al GH. Sicuramente in un'ottica di ottimizzazione della terapia, il ruolo della dose di GH e della sua modificazione nelle varie fasi di crescita è fondamentale. Recenti studi di farmacogenomica hanno inoltre dimostrato che il background genetico può contribuire alla variabilità individuale nella risposta al trattamento con GH, prospettando la possibilità di un'individualizzazione delle dosi.

## Abstract

In Europe the indications for Growth Hormone (GH) therapy in children, approved by European Medicines Agency (EMA) are: GH deficiency (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), Turner's syndrome, Prader-Willi syndrome, insufficient chronic kidney, children born small for gestational age (*Small for Gestational Age - SGA*) and haploinsufficiency of the SHOX gene, each with specific dosage. These conditions in fact shown different response to therapy, expression of a different sensitivity to GH. Surely in order to optimize therapeutic outcome, the role of GH dose and its modification in various stages of growth is essential. Recent pharmacogenomic studies have also shown that the genetic background can contribute to individual variation in response to GH treatment, creating the expectation for an individualization of the doses.



Simi F<sup>1</sup>, Di mauro D<sup>2</sup>, Saggese G<sup>1</sup>

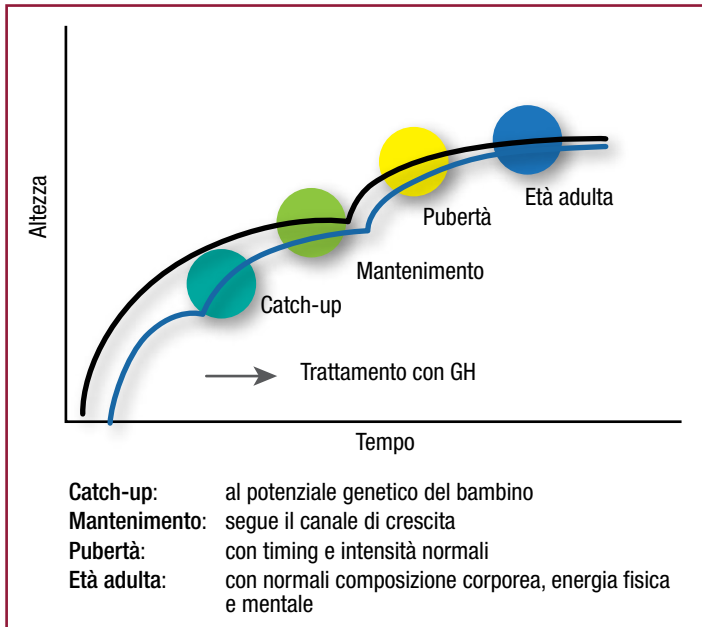
<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica, Università di Pisa

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Padova

**G**li obiettivi della terapia con ormone della crescita (GH) durante l'infanzia e l'adolescenza sono: indurre il recupero staturale o *catch-up growth*, mantenere la crescita nell'ambito del canale target, ottenere una statura finale nel range della normalità e del target genetico, ottenere gli altri effetti del GH a livello metabolico (metabolismo osseo e composizione corporea, metabolismo glicolipidico, apparato cardio-vascolare), minimizzare i rischi della terapia e ottimizzare i costi.<sup>1</sup>

Questi concetti sono ben espliciti nella Figura 1, ripresa da un recente lavoro di Wit, dove vengono identificate le diverse fasi del trattamento con GH: il cerchio azzurro indica l'inizio del trattamento associato al *catch-up growth* con il raggiungimento del potenziale genetico; il cerchio verde indica la fase del mantenimento lungo il canale target durante l'infanzia; il cerchio arancio indica invece la fase della pubertà, che necessita di un *timing* e una crescita adeguata, infine il cerchio blu, che rappresenta la fase dell'adulto con i vari aspetti metabolici.<sup>1</sup>

**Figura 1. Concetto di trattamento con GH attraverso tutte le fasi della vita<sup>1</sup>**



## Indicazioni terapeutiche al trattamento con ormone della crescita in età pediatrica

In Europa le indicazioni per la somministrazione del GH in età pediatrica approvate dall'EMA sono: il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency - GHD*), la sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi, l'insufficienza renale cronica, i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age - SGA*) e l'aploinsufficienza del gene SHOX.<sup>2</sup> È ormai ampiamente dimostrata l'efficacia del trattamento

con GH in questi gruppi di pazienti, nonostante sia ancora ben evidente una variabilità nella risposta terapeutica, soprattutto nei pazienti non GHD. Nel deficit di GH, una volta completata la crescita lineare e raggiunta la statura finale, la terapia con GH può essere proseguita nel caso in cui il deficit venga confermato anche nella fase di transizione e, se necessario, anche in età adulta, sulla base del fatto che l'ormone della crescita non ha solo un effetto sulla statura, ma migliora anche la composizione corporea, la mineralizzazione ossea, la funzione cardiaca, il profilo lipidico e la qualità della vita.

## Dosi di GH e modalità di somministrazione nelle varie indicazioni

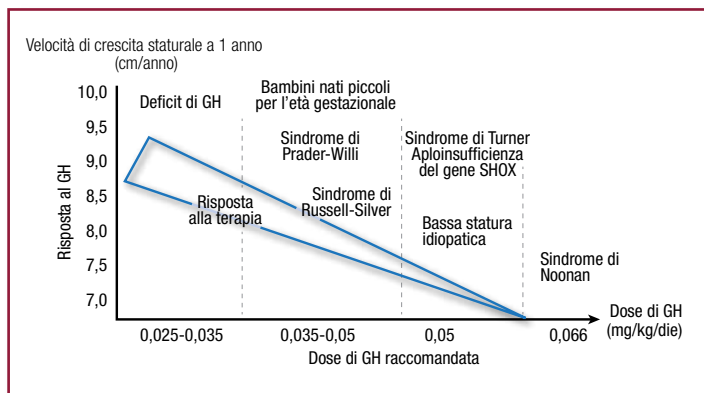
Le posologie dell'ormone della crescita per le varie indicazioni in età pediatrica stabilite dall'EMA sono riportate in Tabella 1.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione della terapia con GH, dobbiamo considerare che la secrezione fisiologica dell'ormone della crescita ha un andamento pulsatile con picchi durante la fase non-REM del sonno. Dunque, affinché la terapia sostitutiva mimi al massimo la secrezione fisiologica, la somministrazione del GH deve essere quotidiana, alla sera, 7 giorni alla settimana, attraverso somministrazione sottocutanea, per la sua più rapida efficacia rispetto alla via intramuscolare impiegata in passato. Una questione ancora aperta riguarda l'ipotesi che la dose individuale di GH debba essere calcolata in base al peso o alla superficie corporea. Tuttavia, la differenza tra i due approcci è solo significativa agli estremi di peso e in bambini molto piccoli, per i quali la somministrazione deve essere basata sulla superficie corporea.<sup>3</sup>

| GH: mg/kg/die<br>N/A: non approvato | Deficit di GH (GHD) | Sindrome di Turner (TS) | Insufficienza renale cronica (CRF) | Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) | Sindrome di Prader-Willi (PAS) | Aploinsufficienza del gene SHOX |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Genotropin®                         | 0,025-0,035         | 0,045-0,050             | 0,045-0,050                        | 0,035   | 0,035                          | N/A                             |
| Humatrope®                          | 0,025-0,035         | 0,045-0,050             | 0,045-0,050                        | 0,035   | N/A                            | 0,045-0,050                     |
| Maxomat®                            | 0,025-0,035         | 0,035-0,045             | N/A                                | 0,060 (primi 3 anni)                              | N/A                            | N/A                             |
| Norditropin®                        | 0,025-0,035         | 0,045-0,067             | 0,050                              | 0,035   | N/A                            | N/A                             |
| NutropinAq®                         | 0,025-0,035         | Fino a 0,050            | Fino a 0,050                       | N/A   | N/A                            | N/A                             |
| Omnitrope®                          | 0,025-0,035         | 0,045-0,050             | 0,045-0,050                        | 0,035   | 0,035                          | N/A                             |
| Saizen®                             | 0,025-0,035         | 0,045-0,050             | 0,045-0,050                        | 0,035   | N/A                            | N/A                             |
| Valtropin®                          | 0,025-0,035         | 0,045-0,050             | 0,045-0,050                        | N/A   | N/A                            | N/A                             |
| Zomacton®                           | 0,020-0,030         | 0,050                   | 0,047                              | N/A   | N/A                            | N/A                             |

**Tabella 1. Posologie dei medicinali contenenti GH stabilite dall'EMA per le varie indicazioni in età pediatrica<sup>2</sup>**

Come osservato, la terapia con GH si è dimostrata efficace in diversi disturbi della crescita, pur essendo presente un'ampia variabilità in termini di risposta di crescita sia fra le varie condizioni patologiche sia tra gli individui appartenenti al medesimo gruppo diagnostico. Il fatto che le varie condizioni di bassa statura rispondano diversamente alla terapia con GH suggerisce una loro differente sensibilità alla molecola. Come rappresentato in Figura 2, nelle varie indicazioni esiste infatti un largo spettro di sensibilità al GH: nella sindrome di Turner vengono utilizzate alte dosi di ormone per la presenza di un certo grado di resistenza al GH, mentre i bambini con GHD sono particolarmente sensibili alla terapia con ormone della crescita.<sup>4</sup> I soggetti nati SGA si presentano, dal punto di vista dell'asse GH-IGF1, come un gruppo particolarmente eterogeneo, spaziando da casi con deficit di GH a forme d'insensibilità all'ormone. Per tale motivo la dose indicata è un valore intermedio tra quella della sindrome di Turner e quella del deficit di GH. La condizione di aploinsufficienza del gene SHOX è analoga a quella della sindrome di Turner.<sup>4</sup>



**Figura 2. Risposta alla terapia nelle varie indicazioni alla trattamento con GH<sup>4</sup>**

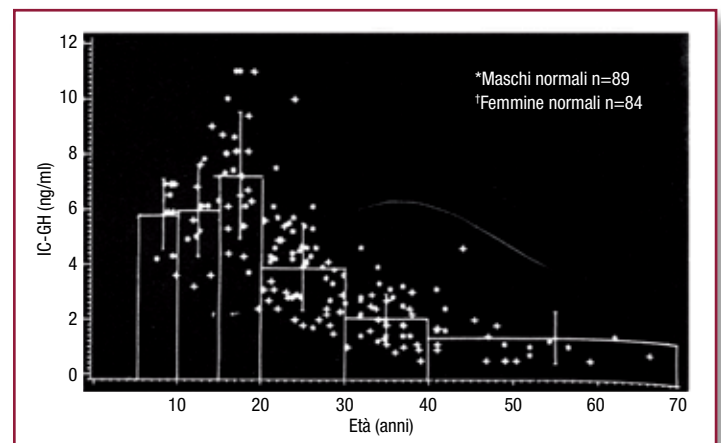
### Modalità di aggiustamento della dose di GH

L'aggiustamento delle dosi di GH prevede due possibilità: la prima, quella convenzionale e anche la più comunemente utilizzata, consiste nell'impiegare una dose pro/kg fissa, modificando a ogni controllo clinico la dose settimanale di GH secondo il peso corporeo e controllando che i valori di IGF-1 si mantengano entro +2 DS. La seconda possibilità prevede di modulare la dose di GH in modo da mantenere i valori di IGF-1 a un determinato livello (0 SDS, +2 SDS), indipendentemente dagli altri parametri (risposta accrescitiva, età ossa, stadio puberale). L'ipotesi alla base di questa seconda modalità è che modificare la dose di GH per ottenere determinati livelli di IGF1 permetterebbe di individualizzare il dosaggio basandosi sui bisogni di GH e sulla sensibilità all'ormone di ciascun paziente.<sup>5-6</sup> Questa modalità di aggiustamento delle dosi sembra però essere poco efficace in quanto non vi è una corrispondenza lineare tra GH e IGF-1,

soprattutto quando si vanno a considerare gli effetti sulla crescita, che rappresentano il target principale della terapia in età pediatrica.<sup>7</sup> L'IGF-1 riveste quindi un ruolo sicuramente importante nel controllo della *safety* e nella valutazione dell'aderenza ma, considerato isolatamente, non ha valore nella decisione di modulare la dose di GH.

### Ottimizzazione della terapia con ormone della crescita alla pubertà nel GHD

Ai fini della statura finale, le possibilità di migliorare l'outcome staturale una volta raggiunta la pubertà sono minime in quanto, come ampiamente dimostrato, la statura raggiunta alla pubertà è sovrapponibile in deviazioni standard alla statura finale.<sup>8</sup> Da questa considerazione consegue che la normalizzazione della statura deve avvenire prima dell'inizio dello sviluppo puberale, poiché se arrivati a questa fase non sono stati ancora ottenuti buoni risultati, per esempio a causa di una diagnosi tardiva, l'outcome staturale a lungo termine sarà sicuramente sfavorevole. Da ciò deriva la necessità, in questi casi, di ottimizzare la terapia alla pubertà. Una proposta in tal senso è quella di incrementare le dosi di GH, supportata dal fatto che alla pubertà vi è un fisiologico incremento della secrezione di questo ormone (Figura 3), il cui livello raddoppia arrivando al limite più alto in corrispondenza del picco puberale della velocità di crescita.<sup>9</sup> Su questo punto, tuttavia, gli studi hanno mostrato dati discordanti. In alcuni trial i risultati ottenuti sembrano indicare che il trattamento con dosi più alte di GH durante l'adolescenza aumenti significativamente la statura finale, con una differenza di circa 4,2 cm, senza incrementare il grado di maturazione ossea e mantenendo comunque un buon grado di tollerabilità e sicurezza.<sup>10-12</sup> Altri studi non hanno invece confermato tali risultati.<sup>13-15</sup> Sicuramente quando la terapia con GH è iniziata tardivamente l'ottimizzazione dello *spurt* puberale è essenziale e una terapia a dosi più alte associata al monitoraggio dell'IGF-1 potrebbe essere presa



**Figura 3. Secrezione del GH durante le fasi della vita<sup>9</sup>**

in considerazione al fine di migliorare la statura finale, anche se deve essere sempre effettuata un'attenta valutazione dei benefici.

## Dosi di GH durante la fase di transizione nel deficit di GH

Una volta raggiunta la statura finale, nei soggetti con deficit di GH deve essere effettuato il *retesting*, cioè la rivalutazione della secrezione di GH, dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia. Nei casi in cui venga confermato il deficit, circa il 20% dei casi, deve essere ripresa la terapia sostitutiva. Per quanto riguarda il dosaggio dell'ormone in questi pazienti, gli Autori non forniscono pareri unanimi: alcuni propongono dosi pediatriche (25-35 µg/kg/die), probabilmente eccessive; altri dosi da adulto (12,5 µg/kg/die) probabilmente insufficienti. È importante infatti ricordare che nel corso dell'età adolescenziale i livelli di GH sono più elevati rispetto a quelli dell'età adulta; solo dopo i 20 anni i livelli si riducono fino a giungere, lentamente, ai valori dell'adulto. Alla luce di ciò, le dosi "adulte" di GH potrebbero risultare inefficaci nell'incrementare adeguatamente i livelli di IGF-1 ed essere perciò insufficienti nel periodo che segue il raggiungimento della statura finale. Una possibile strategia potrebbe essere quella di riprendere il trattamento con dosi più alte, vicine a quelle "pediatriche", utilizzate in prossimità del raggiungimento della statura finale, prima del *retesting*, e poi ridotte successivamente fino a raggiungere la dose "adulte", in base anche ai valori di IGF-1. Le Linee Guida stabilite dalla Consensus dell'*European Society for Paediatric Endocrinology* sopra citata raccomandano una dose iniziale di 0,2-0,5 mg/die, da modulare, oltre che sui parametri clinici, anche in base ai livelli di IGF-1, che devono mantenersi tra le 0 e le +2 DS.<sup>16</sup>

## I fattori predittivi e la farmacogenomica nel trattamento con ormone della crescita

Come osservato, la risposta al trattamento con ormone della crescita nei pazienti GHD è eterogenea, in quanto dipende da diverse variabili. Numerosi studi hanno cercato di individuare i fattori predittivi che correlano con una miglior risposta al trattamento e, quindi, con una miglior prognosi staturale dei pazienti GHD. Uno di questi è proprio la dose di GH. In Letteratura sono stati più volte proposti dei modelli di valutazione dei fattori predittivi. Questi modelli permetterebbero di predire il futuro incremento della statura in base alle caratteristiche del paziente e alle modalità di trattamento. L'applicazione di questi algoritmi predittivi permette lo sviluppo di previsioni realistiche circa il potenziale di crescita a breve e lungo termine, arrivando a spiegare il 30-70% della variabilità nella risposta al GH. Nel

dettaglio, gli scopi di questi modelli sono: individuare e informare i pazienti circa il grado di beneficio che potrebbe derivare dalla terapia, predire il grado di incremento della velocità di crescita durante la terapia e aiutare nella scelta della dose ottimale. Tuttavia, il dubbio che da sempre accompagna l'impiego di tali modelli riguarda la loro applicabilità nella pratica clinica quotidiana.<sup>1,3</sup> Alcuni dei modelli predittivi proposti in Letteratura contengono tra i parametri da inserire eventuali assetti genetici. È stato infatti dimostrato che determinati fattori genetici possono contribuire alla variabilità individuale nella risposta al trattamento, come per esempio alcuni polimorfismi dei geni dell'asse GH-IGF1 (GH1, GHR, JAK2, STAT5, IGF-1, IGFBP-3, ALS, IGF1R). Gli studi in questa direzione derivano dalla consapevolezza che la variabilità interindividuale nella risposta al GH all'interno di ciascun gruppo diagnostico, per esempio il deficit di GH, è espressione della costituzione genetica di ciascun bambino in termini di sensibilità (o *responsiveness*) alla terapia con GH.<sup>4</sup> L'identificazione dei "good" e "poor" "responders" alla terapia rappresenta quindi sia un'esigenza clinica sia una nuova sfida in favore di una terapia individualizzata, che si basi non solo sulla patologia di base ma anche sulle caratteristiche del singolo paziente. La farmacogenomica rappresenta infatti lo studio di come la genetica e le variazioni trascrizionali all'interno del genoma umano influenzano la risposta alle terapie farmacologiche.<sup>4</sup> La farmacogenomica applicata al deficit di GH, e più in generale ai disturbi di crescita, spiega come il background genetico possa contribuire al processo di risposta al trattamento con GH,<sup>4,17</sup> con lo scopo ultimo di ottenere un'individualizzazione delle dosi. Quest'ultimo concetto è ben rappresentato in Figura 4, dove si ritrova il concetto di *response*, intesa come cambiamento di un determinato parametro (statura, velocità di crescita, IGF-1) indotto dalla terapia, solitamente dose-dipendente, e il concetto di *responsiveness*, che esprime il grado di risposta di un individuo a una specifica dose di GH, influenzata da fattori come la diagnosi, l'età, il target genetico e l'assetto genetico dell'individuo.

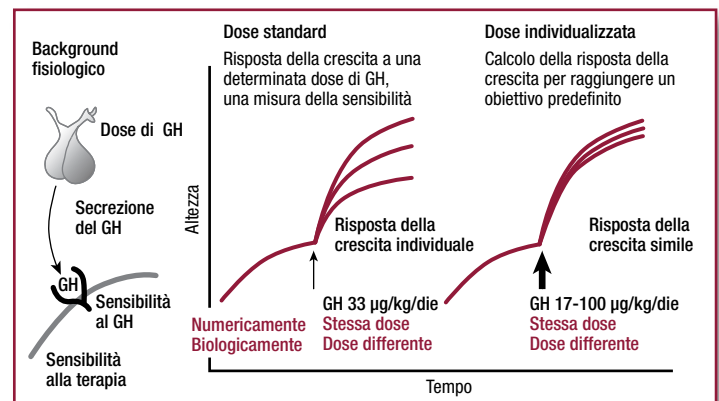


Figura 4. Concetto di individualizzazione della dose di GH<sup>1</sup>



L'individualizzazione delle dosi di GH si baserebbe proprio su questo ultimo concetto e ha l'obiettivo di individuare pazienti con genotipi meno favorevoli, che potrebbero così beneficiare di dosi più alte per, teoricamente, migliorare l'outcome, e di pazienti con genotipi favorevoli, che potrebbero invece utilizzare dosi minori con conseguente riduzione degli effetti collaterali e dei costi, senza inficiare l'outcome staturale.<sup>1</sup>

## Bibliografia

- 1) Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):257-70.
- 2) EMA (European Medicines Agency) 27 February 2012 EMA/110423/2012 Patient Health Protection Assessment report for Somatropin-containing medicinal products.
- 3) Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE et al. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:51-67.
- 4) Stevens A, De Leonibus C, Whatmore A et al. Pharmacogenomics related to growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:477-90.
- 5) Cohen P, Rogol AD, Howard CP et al. Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2480-6.
- 6) Cohen P, Weng W, Rogol AD et al. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol.* 2014 July;81(1):71-6.
- 7) Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
- 8) Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 suppl 1:42-6.
- 9) Rose SR, Municchi G, Barnes KM et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *JCEM.* 1991;73:428-35.
- 10) Mauras N, Attie KM, Reiter EO et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3653-60.
- 11) Saenger P. Dose effects of growth hormone during puberty. *Horm Res.* 2003;60:52-7.
- 12) Reiter EO, Price DA, Wilton P et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54.
- 13) Albertsson Wikland K, Alm F, Aronsson S et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:80-4.
- 14) Coelho R, Brook CG, Preece MA et al. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2008;70:85-8.
- 15) Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P et al. Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;372:47-52.
- 16) Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70.
- 17) Clayton P, Chatelain P, Tatò L et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jul 29;169(3):277-89.

Per contattare l'Autore Professor **Giuseppe Saggese:**  
[giuseppe.saggese@med.unipi.it](mailto:giuseppe.saggese@med.unipi.it)

