



Possibile ruolo del peso alla nascita sulla risposta al trattamento con ormone della crescita (GH) in bambini con deficit di GH

Benedetta Pietra, Daniela Oliani, Alice Brambilla, Chiara Gertosio, Valeria Paganelli,
Maria Beatrice Ruozi, Gloria Cantamessa, Rossana Toggia,
Annachiara Malvezzi, Sara Pagani, Cristina Meazza

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Possibile ruolo del peso alla nascita sulla risposta al trattamento con ormone della crescita (GH) in bambini con deficit di GH

Il peso alla nascita sembra possa influenzare la risposta alla terapia con ormone della crescita (GH) in soggetti con deficit di GH (GHD), anche se i risultati fino ad ora ottenuti non sono concordanti. Per tale motivo, sono stati reclutati 23 pazienti con GHD nati SGA (SGA-GHD, 12 maschi e 11 femmine), e 26 pazienti con GHD nati AGA (AGA-GHD, 15 maschi e 11 femmine). I pazienti sono stati seguiti per cinque anni e ogni anno, sono state valutate altezza e velocità di crescita. I soggetti AGA-GHD mostrano un'altezza maggiore rispetto al gruppo dei bambini SGA e, in particolare modo, la differenza diventa significativa dopo il quarto anno di trattamento. La velocità di crescita risulta essere incrementata (SGA-GHD: 1.72 ± 0.30 SDS, AGA-GHD: 2.67 ± 0.21 SDS; $p=0.039$) nei pazienti AGA-GHD durante i cinque anni di terapia. Il gruppo dei soggetti AGA-GHD, inoltre, mostra una percentuale maggiore (52.4%) di bambini che supera il target genetico e raggiunge una statura nella norma, dopo cinque anni di trattamento. I nostri risultati mostrano che il peso alla nascita influenza la risposta alla terapia con GH in pazienti pediatriche con GHD. Il pediatra endocrinologo dovrebbe tener conto di questo fattore nel monitoraggio del GHD in bambini nati SGA.

Possible role of birth weight on response to growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency

The role of birth weight on growth hormone (GH) therapy response in GH-deficient (GHD) children has not been fully elucidated. Therefore, we examined the growth of 23 small for gestational age GHD children (SGA-GHD, 11 F and 12 M) and 26 appropriate for gestational age GHD children (AGA-GHD, 11 F and 15 M), during the first five years of GH therapy. We collected height and height velocity measurements yearly. In AGA-GHD children, height was always greater than in the SGA group and significantly increased from the fourth year of treatment. Height velocity was significantly increased (SGA-GHD: 1.72 ± 0.30 SDS, AGA-GHD: 2.67 ± 0.21 SDS; $p=0.039$) in AGA-GHD children during the first year of treatment. The AGA-GHD group showed an higher percentage (52.4%) of subjects surpassing target height and a greater height gain after five years of follow-up. Our results show that birth size is an important factor affecting the response to GH therapy in GHD children during the first five years of treatment. The paediatric endocrinologist should be aware of this factors when planning the management of GHD children born SGA.

Introduzione

La condizione di piccolo per età gestazionale (SGA) è una delle cause più comuni di bassa statura nell'età adulta, essendo stato documentato un rischio sette volte maggiore rispetto al nato a termine con peso e lunghezza normali (AGA) [1]. La crescita post-natale dipende dal recupero staturponderale che generalmente si verifica entro la fine del secondo anno di vita nell'85-90 % dei nati SGA. Nel restante 10-15 % dei casi, invece, il catch-up growth non si verifica, determinando una bassa statura finale [2]. I meccanismi che regolano la relazione tra peso alla nascita e crescita non sono completamente conosciuti; potrebbero, infatti, essere coinvolti diversi fattori, come fattori di crescita, adipochiine ed ormoni [3]. Altre possibili cause potrebbero essere un insufficiente apporto proteico durante l'infanzia ed anomalie riguardanti l'asse ormone della crescita (GH)-insulin-like growth factor-I (IGF-I); tuttavia i risultati di tali studi sono ancora discordanti. Generalmente, in un neonato sano, al momento della nascita, il valore di GH è elevato, mentre i livelli di IGF-I e IGF binding protein-3 (IGFBP-3) sono ridotti, come a voler suggerire un'insensibilità al GH; questi parametri di solito si normalizzano precocemente nella vita post-natale [4].

Nei neonati SGA, invece, durante l'infanzia, la secrezione di GH e i valori di IGF-I circolanti possono essere aumentati o diminuiti, per una ridotta sensibilità al GH che è stata descritta in passato da Chate-lain et al. [5] nei bambini SGA. Infatti, è stato ipotizzato che anche la ridotta crescita fetale possa essere l'espressione di una relativa resistenza ai fattori di crescita e che, quindi, il peso alla nascita rifletta la sensibilità al GH e all'IGF-I [6]. Questi sottili difetti nell'asse GH-IGF-I possono contribuire allo scarso recupero staturale post-natale nel gruppo dei soggetti SGA. Risulta quindi importante valutare l'asse GH-IGF-I quando vi è una diminuzione della velocità di crescita e si evidenziano segni di un possibile deficit di GH (bassa statura dovuto a riduzione della secrezione di GH), in modo da poter intraprendere appena possibile la terapia sostitutiva con GH.

Fino ad oggi pochi studi hanno riportato dati sull'influenza della condizione SGA sulla risposta al trattamento con GH in bambini affetti da GHD. Inoltre, questi dati risultano essere eterogenei, probabilmente per l'eterogeneità della popolazione SGA che mostra differenti caratteristiche endocrinologiche [7-9].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto del peso alla nascita sulla risposta al trattamento con GH durante i primi cinque anni di terapia in bambini con deficit di GH sia nati AGA (AGA-GHD), sia SGA (SGA-GHD) trattati con GH.

Materiali e metodi

In questo studio sono stati arruolati 49 bambini nati a termine (38 ± 1 settimane di gravidanza), giunti presso il Centro di Ricerca di Auxologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia: 23 pazienti con GHD nati SGA (SGA-GHD, 12 maschi and 11 femmine; peso alla nascita $2,502 \pm 285$ g, lunghezza alla nascita 46.4 ± 1.4 cm) e 26 pazienti con GHD nati AGA (AGA-GHD, 15 maschi and 11 femmine; peso alla nascita $3,320 \pm 292$ g, lunghezza alla nascita 50.0 ± 1.6 cm). I soggetti sono stati considerati SGA quando il loro peso e/o lunghezza alla nascita erano < -2 deviazioni standard rispetto alla media (standard deviation score, SDS) in accordo al sesso e all'età gestazionale [10]. Al momento dell'arruolamento i due gruppi di

pazienti avevano età cronologica, età ossea e target genetico paragonabili (Tabella 1).

La diagnosi di GHD è stata stabilita in presenza di bassa statura, ridotta velocità di crescita, età ossea ritardata e una secrezione di GH < 10 ng/ml, in seguito ad almeno due stimoli farmacologici (arginina e glucagone) [11]. Nel gruppo degli SGA-GHD cinque pazienti su 23 avevano un GHD totale (picco GH <5 ng/ml) e 18 un GHD parziale (picco GH <10 ng/ml); la media dei picchi di GH era 5.32 ± 0.53 ng/ml. Nel gruppo di AGA-GHD sette pazienti su 26 avevano un GHD totale e 19 un GHD parziale; la media dei picchi di GH era di 5.25 ± 0.47 ng/ml. Secondo le linee guida internazionali per l'uso del GH, in tutti i pazienti con GHD è stata iniziata la terapia sostitutiva con GH ricombinante alla dose settimanale di 0.25 mg/kg sottocute, divisa in sei dosi giornaliere serali.

Nessuno dei pazienti presentava diabete insipido, anomalie cromosomiche, sindrome di Silver-Russel, sindromi dismorfiche o GHD acquisito. Tutti i soggetti avevano una normale funzionalità tiroidea e surrenalica.

I pazienti sono stati seguiti per cinque anni in cui sono stati valutati, in corrispondenza del normale follow-up annuale: l'altezza, e la velocità di crescita. L'altezza è stata misurata con lo stadiometro di Harpenden. Altezza e velocità di crescita sono state espresse in SDS secondo gli standard di Tanner [12]. È stato, inoltre, registrato lo stadio puberale al momento dell'arruolamento [13]. Il target genetico è stato calcolato con la seguente formula ed espresso in SDS: $[(\text{altezza padre} + \text{altezza madre})/2] + 6.5$ cm se maschio oppure -6.5 cm se femmina.

L'età ossea è stata valutata in accordo al metodo di Greulich and Pyle [14].

Analisi statistica

I dati sono presentati come $\text{media} \pm \text{errore standard}$. È stato utilizzato il test ANOVA per valutare l'andamento dell'altezza (SDS) e della velocità di crescita (SDS) durante gli anni di follow-up nei vari gruppi. Il Mann-Whitney U-test è stato utilizzato per confrontare i due gruppi per età cronologica, età ossea e target genetico. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi sono state condotte con un programma Statistica per Windows (StaSoft, 2004, Tulsa OK, USA).

Risultati

Il grafico della figura 1 mostra le altezze dei soggetti dello studio nel corso dei cinque anni di trattamento con GH. La lunghezza alla nascita risulta significativamente maggiore nei neonati AGA rispetto a quelli SGA e ciò risponde alla definizione stessa di SGA. Al tempo 0 l'altezza appare simile nei due gruppi, ma nel corso dei cinque anni, l'altezza subisce un aumento considerevole nei bambini AGA-GHD rispetto ai bambini SGA-GHD ($p < 0.00001$). In particolare, dopo quattro/cinque anni di trattamento con GH, gli AGA-GHD mostrano un'altezza significativamente maggiore rispetto agli SGA-GHD ($p < 0.05$).

Il grafico della figura 2 mette in luce come, al momento dell'inizio del trattamento, la velocità di crescita sia paragonabile nei due gruppi, ma già dopo un anno, essa risulti maggiore negli AGA-GHD rispetto agli SGA-GHD. Nei bambini AGA-GHD, la velocità di crescita raggiunge un picco dopo un anno di trattamento ed in seguito comincia a declinare, sebbene essa rimanga sempre al di sopra del valore pre-trattamento. Nei soggetti SGA-GHD, la velocità di crescita raggiunge le 2 SDS dopo un anno dall'inizio della terapia con GH, tuttavia il picco risulta essere inferiore rispetto al gruppo degli AGA-GHD e i medesimi valori rimangono quasi invariati fino al quinto anno.

La figura 3 mostra che, dopo i primi cinque anni di trattamento, solo il 23.5% dei bambini SGA-GHD raggiunge il target genetico per l'altezza contro il 52.4% dei soggetti AGA-GHD. Tuttavia tali valori non sono statisticamente significativi ($p > 0.1$).

Inoltre, il guadagno medio in altezza dopo cinque anni di trattamento con GH è considerevolmente più elevato nei bambini AGA-GHD rispetto agli SGA-GHD ($p=0.0113$).

Discussione

In questo studio abbiamo valutato come il peso alla nascita possa influenzare la risposta accrescitiva nei primi cinque anni di trattamento in bambini affetti da deficit di GH. I nostri risultati hanno mostrato che l'altezza è inferiore negli SGA-GHD rispetto agli AGA-GHD sin dai primi anni di trattamento, ma la differenza diventa significativa solo dopo il quarto anno di terapia. La velocità di crescita presenta un picco significativamente maggiore solo dopo il primo anno di trattamento con GH nei soggetti AGA-GHD rispetto agli SGA-GHD, ma negli anni successivi diventa paragonabile nei due gruppi.

Sebbene i due gruppi di soggetti siano simili per età cronologica, età ossea e target genetico all'inizio della terapia, l'outcome dopo cinque anni di trattamento è diverso in relazione con il peso alla nascita. Infatti, l'altezza, il guadagno staturale medio in rapporto alla statura iniziale e la percentuale di soggetti che hanno raggiunto il loro target genetico dopo cinque anni di terapia sono maggiori nel gruppo degli AGA rispetto al gruppo SGA. I nostri risultati mostrano, quindi, che il peso alla nascita influenza il processo di accrescimento durante l'infanzia e la risposta alla terapia con GH nel caso di GHD. I dati confermano i risultati di lavori precedenti che mostravano una risposta migliore alla terapia con GH sia nel primo anno di trattamento che dopo tre anni dei soggetti AGA-GHD rispetto agli SGA-GHD [7-8].

Occorre, inoltre, tener conto che, prima della nascita, quando i principali fattori regolatori della crescita sono i fattori genetici e lo stato nutrizionale della madre, si possono distinguere tre fasi: iperplasia cellulare (mitosi attive durante le prime 16 settimane di gestazione), iperplasia ed ipertrofia cellulare (diminuzione del numero delle mitosi ma aumento progressivo della grandezza delle cellule tra 16 e 32 settimane) ed ipertrofia cellulare (accumulo di tessuto adiposo, muscolare e connettivo dopo le 32 settimane di gestazione). Quindi, se la noxa patogena che ha provocato la condizione di SGA è intervenuta nelle prime settimane di gravidanza, è ipotizzabile che il bambino presenti una ipocellularità che non gli consentirà mai di ottenere un accrescimento post-natale paragonabile a quello dei suoi coetanei AGA, anche in seguito a terapia con GH. Questo spiegherebbe il riscontro di una ridotta risposta alla terapia con GH negli SGA.

Ulteriori studi con un follow-up fino alla statura definitiva saranno necessari per confermare che questo cosiddetto waning effect persista nel tempo ed intervenga nell'influenzare la statura finale dei bambini SGA-GHD. Infatti, gli studi sull'influenza del peso alla nascita sulla statura finale di soggetti con GHD non sono concordanti. Alcuni autori sostengono che i soggetti SGA-GHD raggiungano una statura finale inferiore a quella degli AGA-GHD [1], mentre altri hanno dimostrato che il peso alla nascita non influenza la statura finale di pazienti con GHD trattati con GH [9]. Questi risultati discordanti potrebbero essere dovuti all'eterogeneità della popolazione SGA che comprende soggetti caratterizzati da ipocellularità oppure da ipoplasia cellulare.

In base ai dati ottenuti nel nostro studio, è auspicabile che il pediatra endocrinologo tenga in considerazione che il peso alla nascita è uno dei parametri che possono influenzare maggiormente la risposta alla terapia con GH. Una mancata o ridotta risposta iniziale alla terapia con GH può essere dovuta al fatto che un soggetto è nato SGA. Occorre, quindi, valutarlo ulteriormente allo scopo di cercare, esaminando le ecografie materne, eventuali rallentamenti dell'accrescimento fetale in rapporto a malattie materne. Questi riscontri potrebbero giustificare una scarsa risposta accrescitiva alla terapia con GH. In questi soggetti si potrebbe osservare un aumento della velocità di crescita più tardivo che può comparire negli anni successivi. In alternativa, considerando la possibile resistenza al GH di questi soggetti, il clinico potrà decidere di aumentare la dose di GH per ottimizzare la risposta.

Tabelle e figure

Tabella 1. Et  cronologica, et  ossea e target genetico, suddivisi nei due gruppi SGA-GHD e AGA-GHD. I dati sono espressi come media \pm errore standard

	Et� cronologica (anni)	Et� ossea (anni)	Target genetico (SDS)
SGA-GHD (n=23)	7.66 \pm 3.81	6.47 \pm 3.93	-0.84 \pm 0.97
AGA-GHD (n=26)	7.22 \pm 2.54	5.16 \pm 2.40	0.70 \pm 0.86

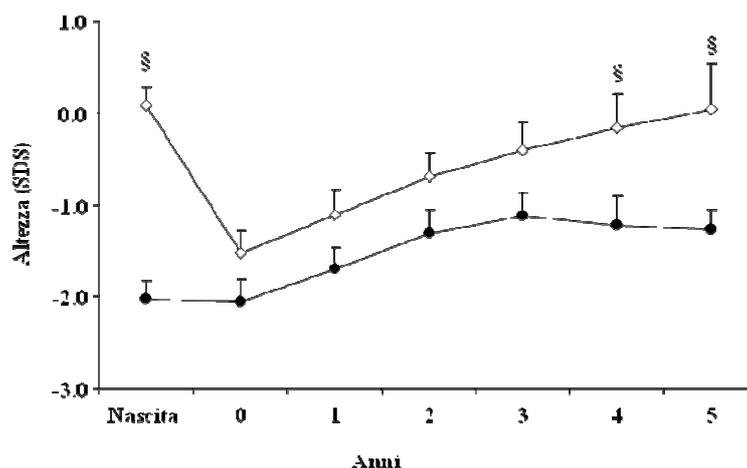


Figura 1. Altezza SDS negli SGA-GHD (●) e negli AGA-GHD (◇). I valori sono espressi come media \pm errore standard (Abbreviazioni; $\S p < 0.005$ versus SGA-GHD ai tempi corrispondenti).

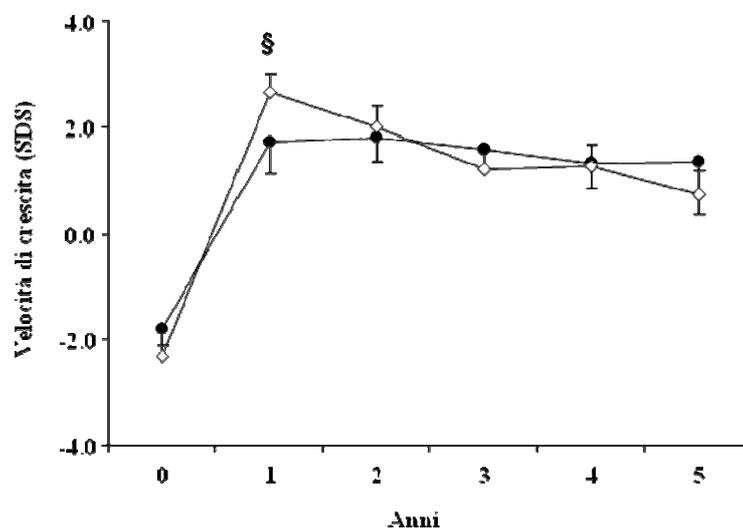


Figura 2. Velocit  di crescita SDS negli SGA-GHD (●) e negli AGA-GHD (◇). I valori sono mostrati come media \pm errore standard (Abbreviazioni; $\S p < 0.005$ versus SGA-GHD).

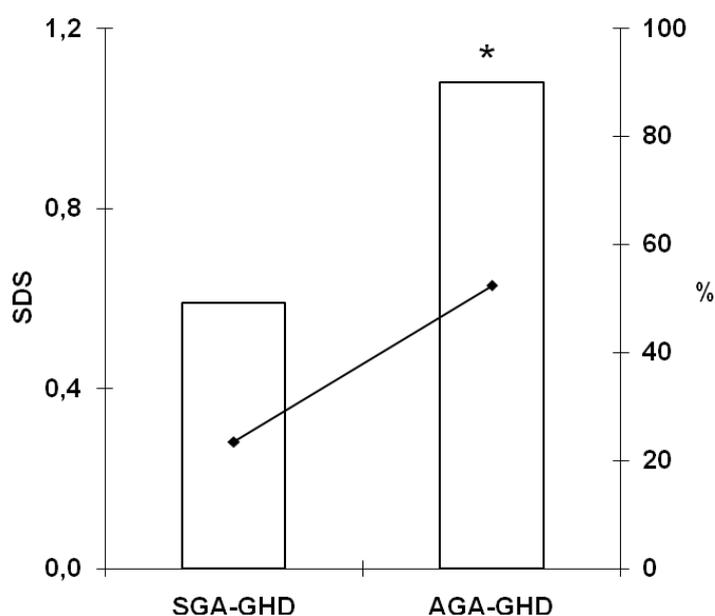


Figura 7. Parametri di efficacia del trattamento: guadagno medio in altezza SDS (altezza dopo cinque anni-altezza all'inizio del trattamento, colonne) e percentuale di soggetti che hanno raggiunto un'altezza superiore al target genetico dopo cinque anni di follow-up (linea nera) (Abbreviazioni: * $p < 0.005$ versus SGA-GHD).

Bibliografia

1. Cacciari E, Zucchini S, Cicognani A et al. Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1999;51:733-739.
2. Ranke MB, Lindberg A. KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMS Med Inform Decis Mak* 2011;11:38-45.
3. Bozzola E, Meazza C, Arvigo M et al. Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. *Ital J Ped* 2010;36:26-33.
4. Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res* 2006;65:70-74.
5. Chatelain PG, Cauderay MC, De Zegher F et al. Growth hormone secretion and sensitivity in children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:15-16.
6. Fall CH, Pandit AN, Law CM et al. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentration. *Arch Dis Child* 1995;73:287-293.
7. Balsamo A, Tassoni P, Cassio A et al. Response to growth hormone therapy in patients with growth hormone deficiency who at birth were small or appropriate in size for gestational age. *J Pediatr* 1995;126:474-477.
8. Achermann JC, Hamdani K, Hindmarsh PC et al. Birth weight influences the initial response to growth hormone treatment in growth hormone-insufficient children. *Pediatrics* 1998;102:342-345.
9. Di Cesare Merlone A, Bozzola E, Castelnovi C et al. Adult height in patients treated for isolated growth hormone deficiency: role of birth weight. *Horm Res* 2005;63:102-106.
10. Pagani S, Meazza C, Laarey K et al. Efficacy of long-term growth hormone (GH) therapy in short children with reduced Gh biological activity. *J Endocrinol Invest* 2011;34:366-369.
11. Burgio GR, Perinotto G, Ugazio AG. Le deficienze staturali. In: *Pediatria essenziale. UTET, Torino, Italia, 1997.*
12. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. *Arch Dis Child* 1966;41:454-471.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
14. Greulich W, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed., *Stanford University Press, Palo Alto, USA, 1966.*