

Il trattamento con GH

Fabio Buzi

Direttore S.C. Pediatria, A.O. Ospedale C. Poma, Mantova

INTRODUZIONE

L'ormone della crescita (GH) venne isolato per la prima volta nel 1956 e utilizzato per il trattamento del deficit di GH (GHD) a partire dagli anni '60 del secolo scorso¹⁻³. Fino al 1985 veniva estratto da ipofisi umane, non essendo efficace il GH estratto da ipofisi di altri animali, a differenza di altri ormoni proteici, come ad esempio l'insulina. Questo ne condizionò la disponibilità su larga scala, e per molti anni il suo uso venne ristretto al trattamento di soggetti con deficit di GH severo. In seguito alla segnalazione di alcuni casi di malattia di Kreutzfeld-Jacob (encefalopatia grave degenerativa da virus lento) in soggetti che avevano ricevuto trattamento con GH⁴ ed essendone stata definita, nel 1972, la struttura biochimica⁵, negli anni '80 venne iniziata la produzione di GH ricombinante umano (rhGH) con tecnica di ingegneria molecolare, rendendone quindi disponibile l'uso su larga scala in quantità praticamente illimitata. Da quel momento in poi la ricerca clinica si è sviluppata sull'uso del GH non solo nel GHD, ma anche in molte altre condizioni caratterizzate da bassa statura (BS), come la s. di Turner (TS), la bassa statura idiopatica (ISS), la BS secondaria a nato piccolo per età gestazionale (SGA), a insufficienza renale cronica (IRC), a s. di Noonan (NS), a s. di Prader-Willi (PWS), a difetto del gene SHOX e ad altre ancora.

LE INDICAZIONI DEL GH E LA NOTA AIFA 39

In Europa le indicazioni del GH nell'età evolutiva approvate dall'EMA (*European Medicine Agency*) comprendono GHD, TS, PWS, SGA, difetto di SHOX e IRC; Negli USA a queste condizioni si aggiunge la ISS e la s. di Noonan.

In Italia l'utilizzo del GH è regolato, in particolare per quanto riguarda la rimborsabilità del farmaco da parte del SSN, dalla Nota AIFA (Agenzia Italiana del

Farmaco)³⁹, che ammette, oltre alle condizioni approvate dall'EMA, il trattamento anche di forme di BS al di fuori delle indicazioni convenzionali solo previa approvazione di apposite Commissioni Regionali formate da esperti nel campo.

DEFICIT DI GH (GHD)

Il GHD ha una frequenza che varia da 1:4000 fino a 1:10000 a seconda delle casistiche riportate; la ampia variabilità della frequenza è dovuta a differenze geografiche, a diversi criteri di selezione, all'ampia eterogeneità dei test usati per la diagnosi e alle diverse sensibilità e specificità dei kit commerciali per il dosaggio del GH⁶. Le cause di GHD sono diverse e possono essere suddivise in congenite e acquisite. La diagnosi di GHD idiopatico è di gran lunga la più frequente, e sottolinea la scarsa conoscenza della eziologia di questa condizione nonostante più di mezzo secolo di ricerca in questo settore. Con lo sviluppo della genetica e della biologia molecolare sono stati identificati difetti genici che spiegano condizioni di GHD precedentemente considerate idiopatiche, e il cui numero è destinato ad aumentare notevolmente: attualmente la genetica spiega solo il 10% circa delle forme di GHD, ma la percentuale aumenterà certamente nel tempo con l'estendersi delle conoscenze in campo genetico. Altre forme congenite sono associate a difetti anatomici cerebrali e cranio-facciali, la cui eziologia e patogenesi è stata in parte altrettanto spiegata dalla ricerca in genetica e biologia molecolare ed è certamente destinata a essere ulteriormente chiarita⁷. I geni più frequentemente implicati nella eziologia del GHD genetico sono quelli che codificano per la molecola del GH (GH1) e del recettore del GHRH (GHRHR), come pure quelli che codificano per i fattori di trascrizione coinvolti nella formazione dell'ipofisi e delle strutture adiacenti, i cui difetti portano a GHD più frequentemente associato a

deficit di altri ormoni ipofisari e a malformazioni delle strutture della linea mediana cerebrale, tanto più gravi quanto più temporalmente è a monte il gene coinvolto nella sequenza embrionale della formazione dell'area ipotalamo-ipofisaria (OTX2, HESX1, SOX2, SOX3, PROP1, POU1F1 e altri ancora) ⁸.

Le forme secondarie di GHD riconoscono le stesse cause che interessano altri ormoni ipofisari (infiltrative, infiammatorie, tumorali, traumatiche, ischemiche, radianti, post-infettive, iatrogene, chirurgiche, ecc.) configurando quadri di GHD isolato, di panipopituitarismo o di deficit multipli di ormoni ipofisari.

L'iter diagnostico del GHD si basa sulla valutazione auxologica, sull'utilizzo di test farmacologici di stimolo della secrezione di GH e sull'*imaging* dell'area ipotalamo-ipofisaria (RMN)(Maghnie M et al 1999), dopo attenta esclusione di tutte le condizioni che possono associarsi a BS (malattie croniche, malassorbimento, sindromi ecc.), con eventuale ulteriore approfondimento genetico-molecolare in caso di sospetto di GHD di natura genetica. Questo modello diagnostico è sintetizzato bene nella Nota 39. Al di sotto dei 2 anni di vita i criteri sono contemporaneamente clinico-auxologici e di natura neuroradiologica: una crescita deficitaria in termini di HV o segni di ipopituitarismo e/o ipoglicemia associati ad anomalie anatomiche dell'area ipotalamo-ipofisaria (anomalia dell'adenipofisi associata ad anomalia del peduncolo e/o della neuroipofisi). Al di sopra dei 2 anni e per tutto il periodo accrescitivo fino al termine della pubertà (cioè inizio della fase cosiddetta "di transizione") la diagnosi deve basarsi invece sulla positività dei test farmacologici di stimolo previa aderenza a criteri auxologici ben definiti: statura da sola al di sotto delle 3 DS dalla media per età e sesso (SDS) o al di sotto delle 2 SDS se associata a HV inferiore a 1 SDS o a perdita staturale di almeno 0,5 SDS in un anno, oppure statura non necessariamente al di sotto delle 2 SDS se associata a HV al di sotto delle 2 SDS in un anno o alle 1,5 SDS per 2 anni consecutivi. Allo stesso modo resta un criterio clinico la BS associata a dimostrazione neuroradiologica di malformazioni o lesioni ipotalamo-ipofisarie. La conferma di laboratorio si basa su una risposta secretoria di GH < 8 ng/ml dopo 2 test di stimolo farmacologico consecutivi (o < 20 ng/ml se il test utilizzato è quello combinato arginino + GHRH). Questi criteri riconosco-

no alla loro base e sono in linea con le diverse raccomandazioni di consenso sulla diagnosi e trattamento del GHD ⁹. Il cut-off di 8 ng/ml (rispetto al precedente di 10, ancora mantenuto nella maggior parte dei diversi Paesi) rispecchia l'aumentata sensibilità degli attuali metodi di dosaggio del GH ¹⁰. Al raggiungimento della statura definitiva (finale o quasi-finale, normalmente definita come guadagno staturale a pubertà completa, sotto trattamento con GH, di meno di 2 cm/anno o a completa saldatura delle cartilagini di accrescimento valutata per mezzo di RX della mano sinistra) viene sospeso il trattamento per almeno 1 mese e viene rivalutata la secrezione di GH per stabilire se interrompere la terapia o proseguirla nell'età di transizione (definita come quella compresa tra il raggiungimento della statura finale e i 25 anni). La Nota 39 esclude questa rivalutazione nei soggetti con GHD causato da mutazione genetica documentata o con panipopituitarismo congenito o acquisito organico. La rivalutazione viene effettuata per mezzo di test di stimolo per GH con ipoglicemia insulino-indotta (ITT, *insulin tolerance test*), con picco di GH dopo stimolo < 6 ng/ml, o per mezzo del test GHRH + arginina, con picco dopo stimolo < 19 ng/ml. L'importanza della prosecuzione del trattamento in età di transizione si basa sugli effetti metabolici del GH, e in particolare sul suo importante ruolo nell'acquisizione del picco di massa ossea, che si verifica appunto dalla fine della pubertà alla metà circa della terza decade di vita ^{11, 12}. La possibilità di proseguire poi il trattamento in età adulta è altrettanto regolamentata dalla Nota 39 stessa.

La terapia con GH del GHD è in effetti l'unica indicazione del farmaco come trattamento propriamente sostitutivo, in quanto in tutte le altre indicazioni il suo utilizzo è più di natura farmacologica. Gli obiettivi principali del trattamento sono quello di accelerare la crescita staturale facendo acquisire al bambino/a una statura il più possibile vicina a quella dei suoi coetanei e quello di fargli/farle ottenere una statura finale il più possibile adeguata al suo bersaglio genetico. A questi obiettivi "auxologici" si sono aggiunti in tempi più recenti altri obiettivi più specificamente "metabolici": migliorare la composizione corporea, la mineralizzazione ossea, la funzione cardiovascolare e la qualità di vita.

Nonostante un'esperienza ormai più che cinquantennale nel trattamento del GHD con GH, non esistono

ancora certezze sul miglior regime terapeutico, sulla dose ottimale e sulla previsione dell'efficacia del trattamento⁸. C'è generale consenso su una dose che varia da 0,20 a 0,35 mcg/kg/die, suddivisa in 6 o 7 dosi settimanali, o di 5 mg/m² di superficie corporea (metodo di dosaggio più appropriato soprattutto nei soggetti obesi)¹³. Se il trattamento è iniziato precocemente la risposta in termini di FH è eccellente⁷: il guadagno staturale medio è calcolato intorno ai 30 cm²⁰ e dipende da diverse variabili¹⁴⁻¹⁹: alcune direttamente correlate, come peso alla nascita, severità del deficit, dose e durata del trattamento, Ht all'inizio della pubertà, frequenza delle iniezioni, aderenza e compliance del paziente e della famiglia, e altre, come età all'inizio del trattamento, inversamente correlate. È comunque da tutti riconosciuta l'efficacia del GH nel promuovere la crescita staturale, la HV e nel migliorare la statura finale dei pazienti trattati. La statura finale varia tra -1,7 e -0,6 SDS a seconda delle casistiche^{21, 16, 22}; alcuni autori hanno riportato un effetto dose-dipendente e una maggiore efficacia di un incremento della dose in età adolescenziale^{23, 24}, anche se questi aspetti restano controversi, specie in termini di statura finale²⁵⁻²⁷. I dati derivanti dal più ampio database internazionale di pazienti trattati con GH (KIGS) confermano l'efficacia del trattamento: il campione è costituito da più di 56000 pazienti derivanti da più di 50 Paesi, per più di 156000 anni-trattamento con GH²⁸. L'analisi dei dati derivanti da 1258 pazienti con GHD idiopatico (isolato o associato ad altri deficit ipofisari) ha dimostrato il raggiungimento di una FH nel range di normalità in più del 70% dei pazienti, tenuto conto dell'ampia variabilità delle dosi utilizzate nei diversi Paesi²². Un problema molto dibattuto è la ampia variabilità di risposta al trattamento anche tra pazienti apparentemente sovrapponibili dal punto di vista auxologico. Le variabili che possono spiegare queste differenze non sono solo legate, come già detto, ai diversi criteri di selezione dei pazienti, ma anche a numerosi altri fattori, come l'assetto genico di ciascun individuo e, non trascurabile, l'aderenza e la compliance al trattamento²⁹. Sono stati a questo proposito elaborati metodi e algoritmi matematici con la finalità di poter prevedere la risposta al trattamento individuando possibili fattori predittivi della stessa e quindi personalizzare e ottimizzare il trattamento^{14, 30}. Questi metodi sono però in grado di

spiegare la variabilità della risposta al trattamento per un 40%-60% al massimo, la restante variabilità essendo probabilmente dovuta a fattori genetici individuali. Un criterio per ottimizzare la risposta al trattamento con GH è stato proposto da Cohen et al.³¹. In uno studio multicentrico randomizzato di 2 anni di trattamento, questi autori hanno mostrato come, titolando la dose di GH in modo da ottenere livelli di IGF-I nel range alto-normale (quartile superiore, intorno ma non > 2 SDS), si osservava una risposta accrescitiva migliore rispetto alla dose basata sul peso o a una dose che mantenesse le IGF-I nella fascia bassa della normalità (intorno alle 0 SDS). Il campione era formato da pazienti con GHD e con ISS; la dose basata sul peso era di 40 mcg/kg/die, quindi più elevata rispetto alle dosi correntemente utilizzate in Europa per il GHD. Tuttavia la titolazione ai livelli più elevati di IGF-I implicava una dose di GH 2,5 volte più alta rispetto alle altre 2 modalità, con incremento dei costi e riserve sulla sicurezza a lungo termine del trattamento. Nella revisione finale dello studio originale gli autori confermano una migliore risposta nei soggetti con GHD associato ai più bassi livelli di IGF-I pre-trattamento e una migliore risposta al trattamento nel GHD rispetto alla ISS. Inoltre, a parità di livelli medi di IGF-I nei diversi trattamenti, nei soggetti trattati con il criterio della titolazione si osservavano livelli di IGF-I meno frequentemente superiori alle 2 SDS rispetto a quelli trattati in base al peso corporeo. Gli autori concludono quindi che il sistema di dosaggio del GH in base alla titolazione su IGF-I permette non solo migliori risultati ma è anche vantaggioso anche sul piano della sicurezza a lungo termine. Anche sul piano economico, il metodo di titolazione si rivela vantaggioso, poiché la quantità di GH utilizzata in base alla titolazione delle IGF-I alle 0 SDS è inferiore a quella utilizzata in base al peso corporeo³¹. Un altro possibile approccio alla ottimizzazione del trattamento potrebbe consistere nell'applicare nella pratica clinica uno dei modelli matematici predittivi della risposta accrescitiva³⁰. Questo approccio è stato analizzato in uno studio multicentrico di 2 anni di trattamento di soggetti con GHD e ISS, in cui i pazienti (n° 152) sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento, uno standard (0,043 mg/kg/die) e uno personalizzato in base a un modello predittivo³². Il gruppo trattato in base al modello predittivo ha ottenuto nel breve termine un guadagno significativo

in termini di differenza tra HtSDS e SDS del target genetico; la dose media di GH nei 2 gruppi era sovrapponibile (0,040 mg/kg/die) e allo stesso modo i livelli medi di IGF-I, sebbene nel gruppo "personalizzato" la dose di GH massima è risultata in singoli casi elevata (fino a 0,1 mg/kg/die) e in 9 casi i livelli di IGF-I hanno superato le 3 SDS, con evidenti implicazioni sulla possibile sicurezza del trattamento a lungo termine. È evidente come, allo stato attuale, sia prudente monitorare il trattamento e aggiustare la dose di GH in modo che le IGF-I rimangano entro livelli di sicurezza (tra le 0 e le +2 SDS) ³¹.

Come già detto, parte della variabilità osservata nella risposta al trattamento di pazienti con GHD potrebbe essere attribuita a fattori genetici, e in particolare a quelli correlati al legame del GH al suo recettore (GHR) e alla successiva cascata post-recettoriale che porta alla sintesi di IGF-I ³³. Un polimorfismo comune del GHR che consiste nella delezione dell'intero esone 3 del GHR (GHRdel3) è stato associato a una migliore risposta al GH in soggetti con ISS e SGA ³⁴. I successivi studi sulle stesse categorie di pazienti e su pazienti con GHD e TS sono stati però contraddittori, con studi che confermavano un vantaggio del GHRdel3 anche in GHD ^{35, 36} e altri che non osservavano vantaggio significativo sulla HV e sul guadagno staturale a breve termine nei pazienti con GHD ³⁷⁻⁴¹. In altre categorie di pazienti (SGA, ISS, TS) i risultati sono stati altrettanto contraddittori ⁴¹⁻⁴⁴. Un'ampia e completa meta-analisi ha evidenziato come i vantaggi del GHRdel3 sulla risposta al trattamento con GH, seppur modestamente positivi in alcune categorie di pazienti, siano limitati al primo anno di trattamento e di minima rilevanza clinica ⁴⁵. Le ragioni di questi risultati contrastanti fra loro sono probabilmente dovute a vari fattori: eterogeneità dei gruppi trattati, diversi contesti etnici, pazienti con diverse cause di BS, pazienti con GHD isolato e altri con panipoptuitarismo o MPHGD, diversi dosaggi di GH, campioni studiati di dimensioni limitate. Per quanto riguarda il GHD, isolato o associato ad altri deficit ipofisari, Jorge et al. ³⁵ hanno osservato un significativo incremento in HV e una migliore FH in pazienti con almeno 1 allele GHRdel3 rispetto a quelli omozigoti per GHRfl. Studi successivi non hanno confermato questi risultati ³⁷⁻⁴¹. Altri polimorfismi, sia del GHR che di geni che codificano per altri componenti dell'asse GH-IGF

(IGFBP3, IGF-1, ecc.) sono stati associati a differenze nella risposta al trattamento, ma i dati sono limitati al 1° anno di trattamento e necessitano di conferme con studi più estesi ^{41, 46-48}.

Al di là di tutti questi aspetti, probabilmente il fattore principale che limita la risposta al trattamento è la scarsa compliance e aderenza allo stesso, sia da parte del paziente che dei suoi familiari ²⁹. Una recente revisione dei diversi studi su questo aspetto ha evidenziato che dal 5% fino all'85% dei pazienti perde almeno qualche dose di GH ⁴⁹, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla diagnosi di BS. È stato dimostrato che la perdita di 2-3 dosi/settimana è in grado di ridurre la HV nell'arco di 6 mesi di trattamento di più di una SDS ²⁹. È importante quindi pensare a questa possibilità in caso di scarsa o assente risposta al trattamento che non sia spiegata da errori nelle modalità o nel dosaggio di somministrazione (es. sottocute e non intradermica, corretto uso del dispositivo, corretto caricamento dello stesso, ecc.) e prima di rivedere la diagnosi di GHD: una serena e chiara riddiscussione con il paziente e con i suoi familiari sulle finalità e i vantaggi della terapia e sulle modalità di somministrazione della stessa potrà essere di primaria importanza per il successo del trattamento.

Un aspetto molto importante e dibattuto è quello della sicurezza del trattamento con GH, specie nel lungo termine, e soprattutto per quanto riguarda il rischio di neoplasie e di accidenti vascolari, in particolare dopo le recenti segnalazioni dallo studio francese SAGhE ⁵⁰. Nell'insieme, da tutti i dati finora raccolti analizzando le migliaia di "anni-terapia" fornite dai database internazionali, il trattamento risulta sicuro, sempre che vengano utilizzate le dosi raccomandate delle linee-guida contenute nelle pubblicazioni di consenso ^{51, 9}. Una ampia trattazione è stata pubblicata recentemente ⁸, che prende in considerazione tutti i possibili effetti del trattamento con GH in età pediatrica a breve, medio e lungo termine (sistema nervoso e sulla sfera cognitiva, apparato cardiovascolare, metabolismo calcio fosforico, osso, composizione corporea, metabolismo glucidico e rischio di diabete mellito, rischio di neoplasie), alla quale si rimanda per approfondimento. La raccomandazione principale è quella di mantenere il trattamento con GH entro livelli di sicurezza soprattutto monitorando il livelli di IGF-I ³¹.

SINDROME DI TURNER

La TS è l'unica monosomia vitale, la più frequente cromosomopatia nella femmina e una delle principali cause di bassa statura nel sesso femminile. È dovuta ad assenza completa di un cromosoma X (cariotipo 45,X), a mosaicismo (es. 46XX/45X ecc.) o ad anomalie strutturali di un cromosoma X (es. cromosoma ad anello, isocromosoma, ecc.). Le caratteristiche principali sono la bassa statura e l'infertilità, associate a un ampio spettro di altre anomalie associate, come pterigium colli, cubito valgo, ipertelia, torace a corazza, dimorfismi faciali, rene a ferro di cavallo, anomalie cardiache (es. stenosi della polmonare) e molte altre ancora. La sua frequenza è di 1:2000/1:2500 femmine nate vive. La BS ne è una caratteristica praticamente costante; la sua origine è probabilmente multifattoriale, ma un ruolo centrale sembra giocare la aploinsufficienza del gene SHOX⁵², così come altre delle anomalie presenti nella sindrome derivano dalla aploinsufficienza di geni presenti sulla X⁵³. Esistono carte di crescita specifiche per la TS^{54,55}; la produzione e la secrezione di GH nella TS è normale, così come i livelli circolanti di IGF-I⁵⁶. La TS è stata una delle prime condizioni di BS con normale secrezione di GH ad essere trattata, e i primi studi sistematici e a lungo termine risalgono agli anni '80 del secolo scorso^{57,58}; attualmente è ben chiaro che il trattamento con GH è efficace nel migliorare la velocità di crescita e la statura finale nella TS, che nelle pazienti non trattate è in media 20 cm inferiore a quella della popolazione normale⁵³. Nel primo studio randomizzato controllato sul trattamento con GH di pazienti con TS (età all'inizio trattamento 7-13 anni) il *Canadian GH Advisory Committee*¹²⁹ ha confermato l'efficacia del trattamento riportata dai numerosi studi precedenti^{57,60}. Il trattamento (61 pazienti, durata media 5,7 anni; dose 0,3 mg/kg/settimana) ha portato a un guadagno staturale medio finale di 7,2 cm rispetto ai controlli non trattati. I fattori predittivi di una migliore statura finale erano: maggior statura all'inizio del trattamento, maggior statura dei genitori, minore età all'inizio del trattamento, maggior durata e maggior dose del trattamento.

In uno studio su 88 TS trattate prima dei 4 anni di età, Davenport⁶¹ et al. hanno dimostrato che il trattamento precoce non solo previene il peggioramento della Ht-SDS ma normalizza la statura già dopo 2 anni di trat-

tamento, con un profilo di sicurezza analogo a quello osservato nelle pazienti di età superiori. L'opportunità di iniziare il trattamento il più precocemente possibile è stata confermata da un più recente studio su pazienti allo stesso modo trattate a partire da un'età inferiore ai 4 anni⁶². A questo proposito, le raccomandazioni sull'inizio del trattamento del *TS Consensus Study Group* del 2007⁶³ indicano di iniziare il trattamento non appena si osservi un declino dei percentili di statura sulla curva di crescita della popolazione normale. La dose raccomandata, maggiore di quella utilizzata per il trattamento del GHD, è di 0,035-0,050 mg/kg/die in somministrazioni quotidiane o 6 giorni su 7 alla settimana. Come già accennato, il profilo di sicurezza è buono e non differisce da quello del GHD⁶⁴; sono stati elaborati metodi predittivi della risposta al trattamento che possono essere utilizzati per individualizzare la terapia nelle singole pazienti⁶⁵, anche se la raccomandazione di consenso è di basare il dosaggio non solo sulla risposta individuale al trattamento ma anche sui livelli di IGF-I, che devono essere mantenuti entro i limiti di sicurezza⁶⁶.

Fin dei primi studi sul trattamento della BS nella TS è stato proposto l'uso di steroidi anabolizzanti, e in particolare dello steroide androgeno non aromatizzabile oxandrolone (Ox)⁵⁷. Tutti gli studi eseguiti con l'associazione GH + Ox hanno evidenziato un vantaggio della terapia associata rispetto al solo GH; due recenti studi europei hanno confermato queste osservazioni con un guadagno di ulteriori 2,3 e 4,5 cm rispettivamente^{67,68} nei confronti del solo GH, senza comparsa di effetti indesiderati. In Italia l'Ox è stato ritirato dal commercio e il suo uso sarebbe comunque considerato *off-label*.

DIFETTO DEL GENE SHOX

Il gene SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) è un gene che mappa sul cromosoma X e la cui aploinsufficienza si associa a BS, ritenuta allo stesso modo la principale responsabile della BS nella TS. I soggetti con difetto del gene SHOX presentano BS, deformità di Madelung, palato ogivale e altri possibili segni associati come valgismo dei gomiti, brevità e/o curvatura dell'avambraccio, deformità del polso, dislocazione dell'ulna, ipertrofia muscolare e alterato rapporto tronco/arti. È stato sviluppato un sistema di

punteggio per la diagnosi di difetto di SHOX in base ai segni descritti⁶⁹. L'uso del GH nel deficit di SHOX è stato approvato dalla FDA nel 2006 ed è stato aggiunto alle indicazioni approvate dalla Nota AIFA nell'ultima revisione del 2014 in Italia.

Il GH migliora la velocità di crescita e la statura finale nei soggetti con deficit di SHOX anche se la statura finale rimane al di sotto della media. Gli studi a medio termine sull'uso del GH in questa categoria di pazienti hanno mostrato un guadagno in Ht non diverso da quello osservato nelle pazienti con TS trattate con GH e significativamente migliore che nei soggetti con deficit di SHOX, con un guadagno della Ht di 1,1 SDS rispetto ai valori pre-trattamento⁷⁰. Poiché nei soggetti con deficit di SHOX la crescita prepuberale sembra normale mentre quella puberale pare influenzata da una precoce fusione delle cartilagini di accrescimento, potrebbe essere utile un trattamento combinato GH + analogo del GnRH nel tentativo di rallentare il processo puberale con miglioramento della statura finale⁷¹. In uno studio multicentrico prospettico randomizzato sul trattamento con GH di soggetti con deficit di SHOX (n°: 49) e TS (n°: 24) fino alla statura finale, Blum et al.⁷² hanno dimostrato che il trattamento con GH nel deficit di SHOX mostra efficacia a lungo termine simile a quella osservata nelle pazienti con TS. Il guadagno in termini di Ht-SDS dall'inizio del trattamento alla FH infatti era sovrapponibile nel deficit di SHOX (media \pm SEM: 1,34 \pm 0,18) e nella TS (1,32 \pm 0,22); inoltre, il 57% dei pazienti con deficit di SHOX e il 32% delle pazienti con TS raggiungevano una FH al di sopra delle -2 SDS. Nell'insieme si può concludere che, come nella TS, anche nella BS associata a SHOX il trattamento con GH, alle stesse dosi usate nella TS, sembra produrre vantaggi sulla FH dei soggetti trattati. Negli studi finora condotti sul deficit di SHOX non sono stati riportati eventi avversi degni di nota.

In Italia la Nota AIFA 39 comprende il deficit di SHOX tra le indicazioni al trattamento con GH fino al raggiungimento della FH. La dose consigliata è la stessa indicata nella TS.

SGA

A seconda dei criteri di definizione, tra il 3% e il 10% dei neonati nasce piccolo per età gestazionale (SGA). Il bambino nato SGA è a maggior rischio di BS du-

rante la crescita e al raggiungimento della statura definitiva; inoltre sembra presentare aumentato rischio di insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2, obesità e malattie cardiovascolari, cioè di sindrome metabolica, in età adulta^{73,74}.

Circa il 10% dei bambini nati SGA rimane sotto le -2 DS per altezza durante l'infanzia e l'adolescenza fino all'età adulta^{74,76}; inoltre, negli SGA che non presentano crescita di recupero entro i 2 anni di vita il rischio di bassa statura a 18 anni è di 5,2 in quelli piccoli per peso e di 7,1 in quelli piccoli per lunghezza⁷⁷. In uno studio a lungo termine di 213 SGA confrontati con 272 AGA (Appropriati per età gestazionale), il 13,6% degli SGA aveva una statura finale a 20-21 anni > 2 SD sotto la media, a differenza del solo 1,8% degli AGA⁷⁸.

Il bambino nato SGA che non abbia presentato crescita di recupero (cioè sopra le -2 DS dalla media) entro 2-3 anni di età e che stia crescendo a una HV media o sotto la media per l'età può trarre vantaggio da una terapia con GH^{79,80}, dopo esclusione delle altre cause di bassa statura, come già detto a proposito del GHD. Una valutazione di routine della secrezione di GH nei bambini di BS nati SGA (SGA-BS) non è obbligatoria, anche se vi sono dati che suggeriscono una certa ricorrenza di bassi livelli di secrezione spontanea di GH e diminuiti livelli circolanti di marker di secrezione di GH, come IGF-I. La raccomandazione vigente è che vengano eseguiti test di secrezione di GH quando si sospetti un deficit di GH su base clinica o biochimica⁷⁵. Al contrario, la misurazione dei livelli circolanti di IGF-I prima dell'inizio della terapia con GH non solo fornisce un parametro basale nei confronti del quale valutare la risposta biochimica alla terapia con GH, ma serve anche come test di screening per il possibile deficit di GH in questa popolazione⁷⁶, oltre che per confrontare l'incremento dei livelli di IGF-I e mantenerli quindi entro limiti di sicurezza. Come atteso, infatti, la terapia con GH in bambini SGA di BS produce un incremento dose-dipendente delle concentrazioni sia di IGF-I che di IGFBP-3.

L'obiettivo iniziale della terapia con GH è quello di accelerare la crescita nei primi anni quanto più possibile, inducendo inizialmente una crescita di recupero (CDR) e mantenendo poi una normale crescita negli anni successivi; l'obiettivo finale è quello di ottenere

una normale statura da adulto⁷⁴. Gli studi fino ad oggi effettuati hanno dimostrato che la risposta accrescitiva alla terapia con GH è tanto migliore quanto prima i bambini iniziano il trattamento e che l'età all'inizio del trattamento è una delle determinanti principali della risposta accrescitiva^{81, 82}. L'altezza media dei genitori e la lunghezza alla nascita sono le sole variabili che sembrano predittive della statura da adulti in bambini nati SGA non trattati⁷⁸. In bambini SGA-BS seguiti fino ad età adulta la terapia con GH ha effettivamente aumentato la statura adulta al di sopra di quella predetta, e molti pazienti hanno raggiunto la statura-bersaglio. Analizzando dati di 630 bambini SGA inclusi nel "Kabi International Growth Study" (KIGS), Ranke et al.⁸³ hanno sviluppato un modello predittivo che permette di individualizzare la terapia con GH in bambini SGA-BS. Nel loro modello, il 52% della variabilità della risposta accrescitiva nel primo anno di terapia poteva essere spiegata da alcune variabili: la dose di GH era la più importante, responsabile del 35% della variabilità nella risposta; altri fattori predittivi nel primo anno erano, in ordine di importanza: età all'inizio della terapia, SDS del peso all'inizio della terapia e SDS dell'altezza media corretta dei genitori (MPH-SDS). Il modello relativo al secondo anno mostrò invece che la HV nel primo anno di terapia con GH era la principale variabile predittiva. Questi dati suggeriscono che la statura finale può essere influenzata dalla risposta iniziale alla terapia con GH, che è dose-dipendente. Numerosi studi a breve, medio e lungo termine hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con GH negli SGA-BS⁸⁴⁻⁹¹. Studi di trattamento a lungo termine con GH, a partire dai circa 8 anni di età e per successivi 7-8 anni, con dosi di 33 o 67 µg/kg per giorno (0,22 o 0,48 mg/kg/settimana), suggeriscono che il GH è efficace nell'aumentare la statura adulta di 1 o più SDS⁸⁶⁻⁹¹. Un'analisi dei dati di statura finale da vari trial clinici pubblicati suggerisce che in bambini SGA-BS in cui la terapia con GH viene iniziata a un'età media di 5 anni e a una dose di 0,48 mg/kg/settimana per 10 anni si verifica un guadagno in statura adulta di circa 0,4 SDS maggiore rispetto a quella ottenuta con la dose di 0,22 mg/kg/settimana, suggerendo quindi un effetto dose-dipendente, almeno nei primi 4-5 anni di terapia⁸⁸, anche se questa osservazione non è stata confermata da altri autori⁹¹.

Vi è una notevole variabilità nella risposta accrescitiva alla terapia con GH in bambini SGA-BS, anche dopo aver effettuato adeguate correzioni per altezza dei genitori, età all'inizio del trattamento e durata del trattamento stesso⁸⁹. Come in altre indicazioni al trattamento con GH, i bambini SGA con il maggior deficit staturale aggiustato per bersaglio genetico (*mid-parental height*: MPH) rispondono meglio al trattamento^{92, 86}. Altri studi dimostrano, come per altre categorie di pazienti con BS, che tanto più giovani sono i bambini all'inizio del trattamento tanto meglio rispondono al GH⁹²⁻⁹⁴. In una meta-analisi dei 4 studi controllati (per un totale di 391 pazienti) sul trattamento con GH degli SGA-BS, Maiorana e Cianfarani comunque concludono che la FH dei soggetti trattati era in media maggiore di 0,9 SDS rispetto ai controlli, senza apparente vantaggio delle dosi più elevate rispetto a quelle standard⁹⁵.

Poiché molti soggetti SGA-BS giungono all'osservazione in età peripuberale, quando la maturazione epifisaria è già avanzata, è stato proposto il trattamento combinato GH con analogo del GnRH nel tentativo di ritardare lo sviluppo puberale e migliorare la FH⁹⁶. Due recenti studi evidenziano il vantaggio di una dose più elevata di GH in età puberale (0,067 mg/kg/die vs la dose standard di 0,033 mg/kg/die) e suggeriscono l'uso combinato GH + GnRHa nei soggetti che iniziano il trattamento con una statura più bassa all'esordio puberale⁹⁷.

Per ottimizzare la risposta terapeutica, comunque, il trattamento con GH deve essere continuativo e non intermittente⁹⁸; dopo sospensione della terapia si osserva infatti una decisa "catch-down growth"⁸⁹. A differenza di quanto discusso a proposito della ottimizzazione del dosaggio nel GHD, recenti dati sulla titolazione della dose di GH sui livelli di IGF-I nella popolazione SGA non sembra essere vantaggiosa, indicando un ruolo centrale della resistenza alla IGF-I nello SGA e la contemporanea eterogeneità della popolazione SGA⁹⁹.

Dato il noto rischio metabolico degli SGA⁷³, il metabolismo glucidico deve essere regolarmente controllato durante la terapia con GH, valutandolo prima dell'inizio della terapia (OGTT) e misurando glicemia a digiuno e insulinemia una volta all'anno durante il trattamento. Non sono stati riportati eventi avversi sui

livelli di glicemia e di Hb glicosilata in soggetti prepuberi trattati con GH in modo continuativo alla dose di 0,24 o 0,48 mg/kg/settimana per 6 anni ¹⁰⁰. In un altro studio ¹⁰¹, sebbene le concentrazioni di insulina, di Hb glicosilata e il punteggio di sensibilità insulinica (misurato con il modello di valutazione omeostatico – HOMA – e con il QUICKI) aumentassero leggermente in bambini SGA-BS sotto trattamento, queste variazioni non risultavano statisticamente significative. Anche se è stato osservato che bambini SGA-BS tendono a sviluppare più elevati livelli di insulina a digiuno e relativa resistenza insulinica durante il trattamento con GH ^{81, 102}, queste variazioni sono reversibili una volta sospeso il trattamento ^{91, 100}. In giovani adulti SGA-BS trattati con GH durante l'infanzia per un periodo medio di 7,3 anni, non si osservava aumentato rischio di sindrome metabolica o di diabete tipo 2 dopo un periodo medio di sospensione del GH di 6,5 anni, in confronto con soggetti nati SGA che non avevano ricevuto trattamento con GH ¹⁰³. Resta tuttavia la raccomandazione di attuare uno screening del metabolismo glucidico (livelli di insulina e glicemia a digiuno e postprandiali) prima di iniziare trattamento con GH in questi pazienti, con misure più stringenti per i soggetti obesi o con altri fattori di aumentato rischio, come *acanthosis nigricans*, appartenenza a gruppi etnici a rischio e una storia familiare di diabete mellito tipo 2 ⁷⁶.

Composizione corporea, pressione arteriosa e metabolismo lipidico sembrano invece migliorare con il trattamento con GH nei bambini SGA-BS, con aumento della massa magra senza significative variazioni della massa grassa, riduzione della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo totale e HDL ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

L'EMA nel 2003 ha approvato il trattamento degli SGA con GH a partire dall'età di 4 anni. La dose consigliata è di 0,25 mg/kg/settimana (0,035 mg/kg/die o 1 mg/m² s.c./die). In Italia la Nota Aifa 39 conferma la prescrivibilità e la rimborsabilità del GH per i bambini SGA-BS secondo i seguenti criteri: peso alla nascita al di sotto delle 2 SDS secondo le tavole di Bertino et al. ¹⁰⁷ e/o lunghezza alla nascita uguale o inferiore alle 2 SDS secondo le stesse tavole, a partire dall'età di 4 anni, con statura uguale o inferiore alle 2,5 SDS e HV inferiore al 50° percentile, fino al raggiungimento della statura definitiva.

SINDROME DI PRADER-WILLI (PWS)

La PWS è una rara condizione genetica (incidenza 1:25000 nati vivi) caratterizzata da ipotonia, iperfagia, eccesso ponderale, BS, estremità piccole, dimorfismi faciali, ritardo psicomotorio, ipogonadismo e disturbi comportamentali. È dovuta a mancata espressione di geni paterni localizzati sul Cr. 15 (15q11-q13) dovuta a delezione, disomia uniparentale materna, difetto del centro di imprinting o traslocazioni bilanciate ¹⁰⁸.

Il razionale del trattamento con GH si basa sulle conoscenze delle comorbidità di questa condizione, che assomigliano a quelle osservabili nel GHD (ad es. ridotta forza muscolare, alterata composizione corporea, basso consumo energetico, ridotta crescita staturale anche in presenza di eccesso ponderale). La maggior parte dei bambini con PWS mostra insufficiente secrezione di GH e bassi livelli di IGF-I, ridotte risposte agli stimoli farmacologici per il GH e diminuita secrezione spontanea di GH nelle 24 ore ¹⁰⁹⁻¹¹².

Il primo studio a breve termine sul trattamento con GH di bambini affetti da PWS risale al 1987 ¹¹³, seguito poi da numerosi e più ampi studi i cui risultati sono certamente positivi, mostrando miglioramento della composizione corporea, della HV e della FH ¹¹⁴⁻¹¹⁶. Anche dal punto di vista della sicurezza il trattamento è rassicurante ¹¹⁶⁻¹¹⁸. L'uso del GH anche nei pazienti più giovani sembra sicuro ed efficace anche nel ridurre le differenze tra questi piccoli pazienti e i loro coetanei ¹¹⁸; tuttavia è importante comprendere che il GH non è in grado di risolvere completamente problemi come la BS e la relativa ipotonia, e soprattutto non elimina l'adiposità, per la quale è sempre importante associare strategie di controllo dell'introito calorico. Sono state recentemente pubblicate Linee Guida di Consenso sulla terapia con GH nei pazienti con PWS ¹¹⁹. La dose di GH consigliata è inizialmente di 0,5 mg/m² s.c. con successivo graduale incremento verso la dose raccomandata di 1 mg/m² s.c., equivalente a circa 0,035 mg/kg/die, monitorando i livelli di IGF-I che devono rimanere entro le 2 SDS per età e sesso. I criteri di esclusione dal trattamento con GH comprendono obesità severa, diabete mellito non controllato, apnea ostruttiva nel sonno (dimostrata tramite polisonnografia), neoplasia in atto e psicosi attiva. Questi criteri di esclusione sono elencati anche nella Nota AIFA 39. Il

trattamento può essere iniziato già a 2 anni di età, prima dello sviluppo dell'obesità. Sono stati riportati casi di morte improvvisa in pazienti gravemente obesi con PWS durante trattamento con GH: in questi casi il trattamento può essere iniziato solo dopo studi polisomnografici che escludano la presenza di apnee notturne. Per tutte queste ragioni è di primaria importanza un attento monitoraggio degli aspetti di sicurezza durante la terapia con GH di questi pazienti.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (CRF: CHRONIC RENAL FAILURE)

Il ritardo accrescitivo è una caratteristica pressoché costante delle nefropatie croniche e in particolare dell'insufficienza renale cronica, con caratteristiche di irreversibilità, a differenza da altre patologie croniche pediatriche. La genesi del ritardo di crescita e della BS è multifattoriale e comprende stato nutrizionale deficitario e comorbidità diverse, come anemia, disordini dell'osso e del metabolismo calcio-fosforico, disordini elettrolitici, trattamento con farmaci steroidei e alterazioni endocrine, in particolare dell'asse ipofisi-IGF-I¹²⁰. In particolare, la secrezione di GH è normale o addirittura aumentata, a causa probabilmente del diminuito feed-back negativo delle IGF-I; vi è inoltre un certo grado di resistenza al GH, dovuta a diminuiti livelli di GHBP e diminuita densità epatica di recettori del GH, proporzionali alla disfunzione renale; nell'uremia inoltre vi è diminuzione di attivazione di JAK2 e traduzione di STAT (fattori della cascata post-recettoriale del GH) e quindi diminuita trasmissione del segnale del GH stesso¹²¹. Nella CRF, in particolare, il deficit accrescitivo è fortemente legato ai livelli di IGF e delle IGF-BP: la diminuita clearance renale di IGF-BP porta a elevati livelli di queste BP, e in particolare di IGF-BP1, con minori livelli di IGF-I libera biologicamente attiva. Il razionale per l'utilizzo del GH nella CRF si basa quindi sulla biodisponibilità di IGF-I nella condizione di insufficienza renale. Il GH sembra ristabilire la disponibilità di IGF-I attiva, incrementando la sintesi epatica di IGF-I e solo minimamente quella di IGF-BP1, e ristabilendo quindi l'equilibrio tra IGF-I e IGF-BP con maggiore disponibilità di IGF-I libera¹²⁰.

L'efficacia della terapia con GH nella promozione della crescita nella CRF è ormai da tempo riconosciuta¹²²; i primi studi in tal senso risalgono agli anni

'80^{123, 124}, e tutti i lavori scientifici prodotti successivamente su più ampia scala e su più ampi campioni di pazienti concordano sull'efficacia del GH nel migliorare la HV e la statura finale dei pazienti trattati rispetto alla Ht-SDS all'inizio del trattamento^{125, 126}. I fattori meno favorevoli per quanto riguarda la risposta al trattamento sembrano essere il maggior ritardo accrescitivo e la terapia dialitica¹²⁶; al contrario, i fattori predittivi di una migliore risposta sono risultati essere l'età all'inizio del trattamento, il peso in SDS, il tipo di nefropatia, il tasso di filtrazione glomerulare e la dose di GH¹²⁷. Nell'insieme, il guadagno staturale cumulativo è positivamente influenzato dalla durata totale del trattamento e negativamente da quanto più bassa è la statura all'inizio della terapia e dall'età di inizio della dialisi. Il 65% dei pazienti con CRF trattati raggiunge una FH nel range di normalità, anche se la FH raggiunta è inferiore al potenziale genetico¹²⁵; nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto renale, anche se in trattamento con farmaci immunosoppressori (steroidi compresi) la terapia con GH ha dimostrato di indurre un incremento significativo della crescita specie se utilizzata da prima della pubertà fino al raggiungimento della FH¹²⁸.

La Nota AIFA 39 comprende la BS secondaria a CRF tra le indicazioni al trattamento con GH senza necessità di valutazione ormonale, fino a raggiungimento della FH. La dose raccomandata nel trattamento della CRF è più elevata rispetto a quella del GHD, ed è pari a 0,35 mg/kg/settimana, suddivisi in somministrazioni quotidiane o in 6 giorni su 7.

Bibliografia

- 1 Prader A, Zachmann M, Poley JR, et al. *Long-term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients.* *Helv Paediatr Acta* 1967;22:423-40.
- 2 Soyka LF, Bode HH, Crawford JD, et al. *Effectiveness of long-term human growth hormone therapy for short stature in children with growth hormone deficiency.* *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:1-14.
- 3 Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, et al. *Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints.* *Arch Dis Child* 1971;46:745-82.
- 4 Abrams JY, Schonberger LB, Belay ED, et al. *Lower risk of Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients initiating treatment after 1977.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010;96:e1966-9.
- 5 Handwerker S, Pang EC, Aloj SM, et al. *Correlations in the structure and function of human placental lactogen and human growth*

- hormone. I. Modification of the disulfide bonds. *Endocrinology* 1972;91:721-7.
- 6 Jul A, Bernasconi S, Clayton PE, et al. *European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency.* *Horm Res* 2002;58:233-41.
 - 7 Dattani M, Preece M. *Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment.* *Lancet* 2004;363:1977-87.
 - 8 Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, et al. *Isolated growth hormone deficiency (GHD) in children and adolescence: recent advances.* *Endocr Rev* 2014;35:376-432.
 - 9 Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. *Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee.* *J Pediatr* 2003;143:415-21.
 - 10 Amed S, Delvin E, Hamilton J. *Variation in growth hormone immunoassays in clinical practice in Canada.* *Horm Res* 2008;69:290-94.
 - 11 Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. *Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence.* *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-63.
 - 12 Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, et al. *Dynamics of bone turnover in children with GH deficiency treated with GH until final height.* *Eur J Endocrinol* 2000;142:549-56.
 - 13 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;79:257-70.
 - 14 Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. *Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency.* *KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-83.
 - 15 Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, et al. *Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children.* *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-41.
 - 16 Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, et al. *Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience.* *Horm Res* 2001;55:88-94.
 - 17 Saenger P. *Growth hormone in growth hormone deficiency.* *BMJ* 2002;325:58-9.
 - 18 Cacciari E, Zucchini S, Cicognani A, et al. *Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:733-9.
 - 19 Radetti G, Buzi F, Paganini C, et al. *Treatment of GH-deficient children with two different GH doses: effect on final height and cost-benefit implications.* *Eur J Endocrinol* 2003;148:515-8.
 - 20 Wit JM, Kamp GA, Rikken B. *Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature.* *Pediatr Res* 1996;39:295-302.
 - 21 Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. *Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry.* *BMJ* 2002;325:70.
 - 22 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;91:2047-54.
 - 23 Cohen P, Bright GM, Rogol AD, et al. *Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:90-8.
 - 24 Murras 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;85:3653-60.
 - 25 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.
 - 26 Darendeliler F, Berberoglu M, Ocal G, et al. *Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children in the KIGS database (Pfizer International Growth Study).* *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:949-54.
 - 27 Howard SR, Butler GE. *An analysis of the clinical and cost effectiveness of growth hormone replacement therapy before and during puberty: should we increase the dose?* *Horm Res Paediatr* 2013;79:75-82.
 - 28 Cutfield WS, Lundgren F. *Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, Turner syndrome and born small for gestational age.* *Horm Res* 2009;71(Suppl 1):39-45.
 - 29 Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, et al. *Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth.* *PLoS One* 2011;6:e16223.
 - 30 Ranke MB, Lindberg A. *Predicting growth in response to growth hormone treatment.* *Growth Horm IGF Res* 2009;19:1-11.
 - 31 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 (Oxf)* 2014;81:71-6.
 - 32 Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, et al. *Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature.* *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:483-90.
 - 33 Buzi F, Mella P, Pilotta A, et al. *Growth hormone receptor polymorphisms.* *Endocr Dev* 2007;11:28-35.
 - 34 Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, et al. *A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone.* *Nat Genet* 2004;36:720-4.
 - 35 Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, et al. *Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1076-80.
 - 36 Rüz B, Janner M, Petkovic V, et al. *Influence of growth hormone (GH) receptor deletion of exon 3 and full-length isoforms on GH response and final height in patients with severe GH deficiency.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:974-80.
 - 37 Pilotta A, Mella P, Filisetti M, et al. *Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in GH-deficient children.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1178-80.
 - 38 Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, et al. *The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4171-4.
 - 39 Wan L, Chen WC, Tsai Y, et al. *Growth Hormone (GH) receptor C.1319 G>T polymorphism, but not exon 3 retention or deletion is associated with better first-year growth response to GH therapy in patients with GH deficiency.* *Pediatr Res* 2007;62:735-40.
 - 40 Carrascosa A, Audí L, Esteban C, et al. *Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:147-53.

- 41 de Graaff LC, Meyer S, Els C, et al. *GH receptor d3 polymorphism in Dutch patients with MPPHD and IGHD born small or appropriate for gestational age.* Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68:930-4.
- 42 Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, et al. *The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:764-70.
- 43 Binder G, Baur F, Schweizer R, et al. *The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:659-64.
- 44 Tauber M, Ester W, Auriol F, et al. *GH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism.* Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:457-61.
- 45 Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, et al. *Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3721-30.
- 46 Costalonga EF, Antonini SR, Guerra-Junior G, et al. *The -202 A allele of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) promoter polymorphism is associated with higher IGFBP-3 serum levels and better growth response to growth hormone treatment in patients with severe growth hormone deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:588-95.
- 47 Mileta MC, Scheidegger UA, Giordano M, et al. *Association of the (CA)_n repeat polymorphism of insulin-like growth factor-1 and -202 A/C IGF-binding protein-3 promoter polymorphism with adult height in patients with severe growth hormone deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf) 2012;76:683-90.
- 48 Su PH, Yang SF, Yu JS, et al. *A polymorphism in the leptin receptor gene at position 223 is associated with growth hormone replacement therapy responsiveness in idiopathic short stature and growth hormone deficiency patients.* Eur J Med Genet 2012;55:682-7.
- 49 Fisher BG, Acerini CL. *Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review.* Horm Res Paediatr 2013;79:189-96.
- 50 Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. *Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97:416-25.
- 51 GH 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.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- 52 Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. *Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome.* Nat Genet 1997;16:54-63.
- 53 Davenport ML. *Approach to the patient with Turner Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1487-95.
- 54 Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. *Growth curve for girls with Turner syndrome.* Arch Dis Child 1985;60:932-5.
- 55 Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al. *Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature.* Eur J Pediatr 1983;141:81-8.
- 56 Stahnke N, Keller E, Landy H, et al. *Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age.* J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:129-38.
- 57 Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, et al. *Three-year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome.* J Pediatr 1988;113:393-400.
- 58 Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al. *Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome.* J Pediatr 1992;121:49-55.
- 59 Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, et al. *Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group.* J Endocrinol Invest 2005;28:350-6.
- 60 van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. *Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens.* J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1119-25.
- 61 Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, et al. *Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3406-16.
- 62 Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. *Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome.* Eur J Endocrinol 2011;164:891-7.
- 63 Bondy C for the Turner Syndrome Consensus Study Group. *Clinical practice guideline: care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:10-25.
- 64 Baxter L, Bryant J, Cave CB, et al. *Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome.* Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD003887.
- 65 Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. *Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models.* KIGS International Board. *Kabi International Growth Study.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4212-8.
- 66 Park P, Cohen P. *The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children.* Horm Res 2004;62(Suppl 1):59-65.
- 67 Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. *Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1151-60.
- 68 Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, et al. *Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial.* BMJ 2011;342:d1980.
- 69 Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. *Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency.* J Med Genet 2007;44:306-13.
- 70 Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. *Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:219-28.
- 71 Scalco RC, Melo SS, Pugliese-Pires PN, et al. *Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:328-32.
- 72 Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. *GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:e1383-92.
- 73 Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life.* Lancet 1993;341:938-41.
- 74 Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. *Small for gestational age: short stature and beyond.* Endocr Rev 2007;28:219-51.
- 75 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. *Consensus statement: management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:804-10.

- ⁷⁶ Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, et al. *International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001*. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
- ⁷⁷ Albertsson-Wikland K, Karlberg J. *Postnatal growth of children born small for gestational age*. *Acta Paediatr [Suppl]* 1997;423:193-5.
- ⁷⁸ Léger J, Limoni C, Collin D, et al. *Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age*. *Pediatr Res* 1998;43:808-12.
- ⁷⁹ Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. *Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study*. *BMJ* 1997;315:341-7.
- ⁸⁰ Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, et al. *The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age*. *Horm Res* 1997;48(Suppl 1):17-24.
- ⁸¹ Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. *A Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70.
- ⁸² Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, et al. *Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial*. *Acta Paediatr* 1998;87:257-63.
- ⁸³ Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. *Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database)*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125-31.
- ⁸⁴ Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, et al. *Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation*. *Acta Paediatr* 1998;87:511-17.
- ⁸⁵ Czernichow P. *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age*. *Acta Paediatr [Suppl]* 1997;423:213-5.
- ⁸⁶ Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, et al. *Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH*. *Eur J Endocrinol* 2005;152:835-43.
- ⁸⁷ Albanese A, Stanhope R. *GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results*. *Horm Res* 1997;48:173-7.
- ⁸⁸ de Zegher F, Hokken-Koelega A. *Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term*. *Pediatrics* 2005;115:e458-62.
- ⁸⁹ de Zegher F, Ong KK, Ibanez L, et al. *Growth hormone therapy in short children born small for gestational age*. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):145-52.
- ⁹⁰ Dahlgren J, Wikland KA. *Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone*. *Pediatr Res* 2005;57:216-22.
- ⁹¹ van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. *Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90.
- ⁹² Chatelain P, Job JC, Blanchard J, et al. *Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France)*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1454-60.
- ⁹³ Woods KA, van Helvoirt M, Ong KK, et al. *The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance*. *Pediatr Res* 2002;51:76-80.
- ⁹⁴ Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. *Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1587-93.
- ⁹⁵ Maiorana A, Cianfarani S. *Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age*. *Pediatrics* 2009;124:e519-31.
- ⁹⁶ Carel JC. *Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue*. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-5:226-33.
- ⁹⁷ Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, et al. *Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4096-105.
- ⁹⁸ Simon D, Leger J, Fjellestad-Paulsen A, et al. *Intermittent recombinant growth hormone treatment in short children born small for gestational age: four-year results of a randomized trial of two different treatment regimens*. *Horm Res* 2006;66:118-23.
- ⁹⁹ Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, et al. *A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study*. *Eur J Endocrinol* 2014;171:509-18.
- ¹⁰⁰ Sas T, Mulder P, Aanstoet HJ, et al. *Carbohydrate metabolism during long term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:243-51.
- ¹⁰¹ Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, et al. *Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis*. *Horm Res* 2006;65(Suppl3):153-9.
- ¹⁰² Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, et al. *Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age*. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3902-8.
- ¹⁰³ Boonstra VH, Arends NJ, Stijnen T, et al. *Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial*. *Horm Res* 2006;65:23-30.
- ¹⁰⁴ Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. *Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
- ¹⁰⁵ Léger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, et al. *Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3512-6.
- ¹⁰⁶ van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, et al. *Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone (GH)-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:160-5.
- ¹⁰⁷ Bertino E, Spada E, Occhi L, et al. *Neonatal Anthropometric Charts: the Italian neonatal study compared with other European studies*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:353-61.
- ¹⁰⁸ Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. *Prader-Willi syndrome*. *Genet Med* 2012;14:10-26.
- ¹⁰⁹ Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. *Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome-data from 142 children of the French database*. *Horm Res Paediatr* 2010;74:121-8.
- ¹¹⁰ Grugni G, Crinò A, Pagani S, et al. *Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:477-81.
- ¹¹¹ Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, et al. *Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome*. *Eur J Pediatr* 1998;157:890-3.
- ¹¹² Corrias A, Bellone J, Beccaria L, et al. *GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology*. *J Endocrinol Invest* 2000;23:84-9.

- ¹¹³ Lee PD, Wilson DM, Rountree L, et al. *Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome*. *Am J Med Genet* 1987;28:865-71.
- ¹¹⁴ Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, et al. *Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:443-51.
- ¹¹⁵ Lindgren AC, Lindberg A. *Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database)*. *Horm Res* 2008;70:182-7.
- ¹¹⁶ de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, et al. *Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4205-15.
- ¹¹⁷ Fillion M, Deal C, Van Vliet G. *Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome*. *J Pediatr* 2009;154:230-3.
- ¹¹⁸ Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. *Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1131-6.
- ¹¹⁹ Deal CL, Tony M, Hoybye C, et al. *Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:e1072-87.
- ¹²⁰ Salas P, Pinto V, Rodriguez J, et al. *Growth retardation in children with kidney disease*. *Int J Endocrinol* 2013;2013:970946.
- ¹²¹ Mahesh S, Kaskel F. *Growth hormone axis in chronic kidney disease*. *Pediatric Nephrology* 2008;23:41-8.
- ¹²² Hodson EM, Willis NS, Craig JC. *Growth hormone for children with chronic kidney disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003264.
- ¹²³ Lippe B, Fine RN, Koch VH, et al. *Accelerated growth following treatment of children with chronic renal failure with recombinant human growth hormone (somatrem): a preliminary report*. *Acta Paediatr Scand* 1988(Suppl);343:127-31.
- ¹²⁴ Fine RN. *Growth hormone and the kidney: the use of recombinant human growth hormone (rhGH) in growth-retarded children with chronic renal insufficiency*. *J Am Soc Nephrol* 1991;1:1136-45.
- ¹²⁵ Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. *Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure*. *N Engl J Med* 2000;343:923-30.
- ¹²⁶ Nissel R, Lindberg A, Mehls O, et al. *Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1359-65.
- ¹²⁷ Mehls O, Lindberg A, Nissel R, et al. *Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:686-92.
- ¹²⁸ Powell R, Liu F, Baker BK et al. *Effect of chronic renal failure and growth hormone therapy on the insulin-like growth factors and their binding proteins*. *Pediatric Nephrology* 2000;14:579-83.
- ¹²⁹ The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian Randomized Controlled Trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-6.