

# EFFETTI METABOLICI ED AUXOLOGICI DELLA TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA RICOMBINANTE NEI BAMBINI NATI PICCOLI PER ETÀ GESTAZIONALE: UNO STUDIO RETROSPETTIVO SU DUE ANNI DI TERAPIA

Rosario Ferrigno, Maria Cristina Savanelli, Daniela Cioffi, Valeria Pellino, Antonella Klain

UOSD di Endocrinologia ed Auxologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

## BACKGROUND

I bambini nati piccoli per età gestazionale ("small for gestational age", SGA) sono bambini con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiori a 2.5 DS rispetto alla popolazione di riferimento<sup>1</sup>. In circa il 90% dei casi, i bambini nati SGA presentano una normale velocità di crescita post-natale, con recupero nei primi due anni di vita, ma nel restante 10% dei casi i bambini nati SGA mostrano bassa statura persistente ed una velocità di crescita costantemente alterata<sup>2</sup>. Inoltre, nei bambini nati SGA è stato identificato un maggior rischio di alterazioni metaboliche, in particolare del metabolismo glicidico e lipidico, rispetto ai bambini nati adeguati per età gestazionale<sup>2</sup>.

La terapia con ormone della crescita ricombinante (recombinant growth hormone, rGH) è attualmente raccomandato nei bambini nati SGA con bassa statura persistente e ridotta velocità di crescita rispetto alla popolazione di riferimento<sup>3</sup>. Nei bambini nati SGA, la terapia con rGH ha dimostrato di migliorare la velocità di crescita, con un'altezza finale inquadrata nel target medioparentale nella grande maggioranza dei casi<sup>2</sup>, così come di migliorare i livelli di colesterolo, senza incrementi significative nella prevalenza di iperglicemia e diabete mellito franco<sup>4</sup>, sebbene sia stata riportata una riduzione transitoria nell'insulin-sensibilità nei primi mesi di terapia<sup>2</sup>.

## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Valutare gli effetti auxologici e metabolici della terapia con rGH nei bambini SGA con bassa statura ed alterata velocità di crescita.

## PAZIENTI

Lo studio ha incluso 34 bambini nati SGA (15 F, 19 M; SGA per peso e lunghezza: 16; SGA per peso: 15; SGA per lunghezza: 3; età media:  $8.72 \pm 2.48$  anni; prepuberi: 19 M, 10 F; in età puberale: 5 F) trattati con rGH (dosaggio iniziale:  $32.24 \pm 2.88$  mcg/kg/die) per almeno 24 mesi, selezionati tra i pazienti SGA afferiti dal 2015 al 2021 alla UOSD di Endocrinologia ed Auxologia dell'ospedale pediatrico AORN Santobono-Pausilipon. I criteri di inclusione prevedevano: altezza alla presentazione  $\leq 2.5$  DS e velocità di crescita  $\leq 50^{\circ}$  percentile e stato di SGA alla nascita (peso e/o lunghezza  $\leq 2.5$  DS). I criteri di esclusione prevedevano: concomitante diagnosi di deficit di GH; concomitante diagnosi genetica, tra cui sindrome di Turner, Prader-Willi e Noonan; positività a mutazioni del gene SHOX; pregressa terapia con rGH; mancato controllo di già note patologie concomitanti con potenziale interferenza sulla crescita, tra cui insufficienza renale cronica, celiachia, patologie autoimmuni e neoplasia maligne.

## METODI

Sono state svolte valutazioni auxologiche, ovvero misurazione di peso, altezza e velocità di crescita e definizione dello stadio puberale secondo i criteri di Tanner, e prelievi ematici per parametri metabolici, ovvero glicemia, colesterolo totale, HDL e LDL, trigliceridi, alanine amminotransferasi (ALT), aspartate amminotransferasi (AST) ed uricemia, al baseline e ogni sei mesi dopo l'inizio della terapia con rGH, per 24 mesi consecutive di terapia. A partire dalla prima visita di follow-up (sei mesi dopo l'inizio di terapia con rGH), sono stati effettuati a ciascuna visita anche prelievi ematici per HbA1c. Per ciascun paziente, sono state inoltre raccolte al baseline ed a ciascun follow-up notizie clinico-anamnestiche per ragioni di sicurezza. La terapia con rGH è stata iniziata secondo le indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la terapia con rGH nei bambini nati SGA ed è stata svolta secondo indicazioni di buona pratica clinica, in accordo alle principali linee guida nazionali ed internazionali<sup>3</sup>.

## RISULTATI

Rispetto al baseline, dopo 24 mesi di terapia con rGH i bambini nati SGA hanno mostrato un significativo miglioramento di altezza, peso e velocità di crescita ( $p < 0.001$ ), già evidente dopo sei mesi di terapia ( $p < 0.001$ ) (Fig. 1). E' da sottolineare come i pazienti abbiano mostrato un miglioramento significativo dell'altezza per tutta la durata della terapia, dato che un significativo incremento è stato osservato sia dopo 12 mesi di terapia rispetto al baseline ( $p < 0.001$ ) che dopo 24 mesi di terapia rispetto a 12 mesi di terapia ( $p = 0.03$ ) (Fig. 1A). Al contrario, sebbene significativamente maggiore rispetto al baseline ad ogni visita ( $p < 0.001$ ), dopo un iniziale picco a sei mesi di terapia la velocità di crescita si è significativamente ridotta nel corso del tempo sino ai 18 mesi di terapia ( $p < 0.001$  T6 vs T12;  $p = 0.015$  T12 vs T18), restando poi stabile (Fig. 1C).

Considerando i parametri metabolici, dopo 24 mesi di terapia con rGH i bambini nati SGA hanno mostrato un incremento ricorrente di glicemia ( $p = 0.042$  vs T12;  $p = 0.036$  vs T18) (Fig. 2A) ed uricemia ( $p = 0.007$  vs T12;  $p = 0.002$  vs T18,  $p = 0.01$  vs T24) (Fig. 2B) ed una riduzione ricorrente di AST ( $p = 0.011$  vs T12;  $p < 0.001$  vs T18;  $p = 0.021$  vs T24) (Fig. 2C) ed occasionale di colesterolo LDL ( $p = 0.03$  vs T24) (Fig. 2D), mentre non sono state osservate modifiche significative di HbA1c, ALT, colesterolo totale e HDL e trigliceridi (dati non mostrati).

Considerando il profilo di sicurezza, la terapia è stata ben tollerata, dato che la scarsa aderenza alla terapia è stato l'evento avverso più frequentemente riportato (11.8%); nessun evento di iperglicemia o ipertransaminasemia sono stati evidenziati in corso di terapia, mentre un bambino (2.9%) ha mostrato ipercolesterolemia (Tab. 3). E' da sottolineare che nessun evento avverso ha richiesto riduzioni o sospensioni di terapia, nè temporanee, nè definitive. Riguardo i livelli di IGF-1, 19 bambini (55.88%) ha mostrato un incremento dei livelli di IGF-1 almeno una volta durante la terapia con rGH, ed in 13 di 19 bambini (68.42%) l'incremento dei livelli di IGF-1 è stato ricorrente (Fig. 3). Di conseguenza, data la conseguente riduzione posologica, i livelli medi di rGH si sono gradualmente ridotti durante i primi 12 mesi di terapia ( $p = 0.004$  vs T6;  $p < 0.001$  vs T12;  $p = 0.013$  T6 vs T12), restando poi stabili, sebbene significativamente inferiori rispetto al baseline ( $p < 0.001$  vs T18;  $p = 0.005$  vs T24) (Fig. 4).

Età gestazionale	$37.38 \pm 3.11$ settimane (range: 28-41)
Peso alla nascita	$-2.36 \pm 0.47$ DS (range: -3.59 - -1.47)
Lunghezza alla nascita	$-2.09 \pm 0.85$ DS (range: -4.34 - -0.39)

Tab. 1 Dati alla nascita della popolazione di studio

Peso	$-2.39 \pm 1.13$ DS (range: -4.46 - 0.65)
Altezza	$-2.64 \pm 0.29$ DS (range: -2.5 - -3.39)
Velocità di crescita	$3.93 \pm 0.98$ cm/anno (range: 0.3 - 4.9)

Tab. 2 Dati auxologici della popolazione di studio al baseline

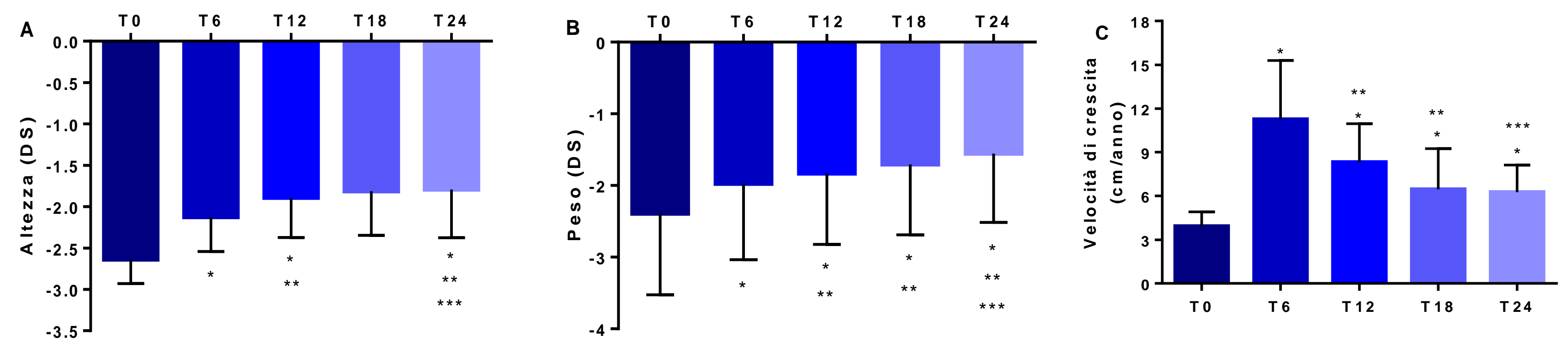


Fig. 1 Modifiche nei parametri auxologici (A: altezza; B: peso; C: velocità di crescita) durante terapia con rGH rispetto al baseline; \*  $p < 0.05$  vs baseline; \*\*  $p < 0.05$  vs follow-up precedente; \*\*\*  $p < 0.05$  vs T12

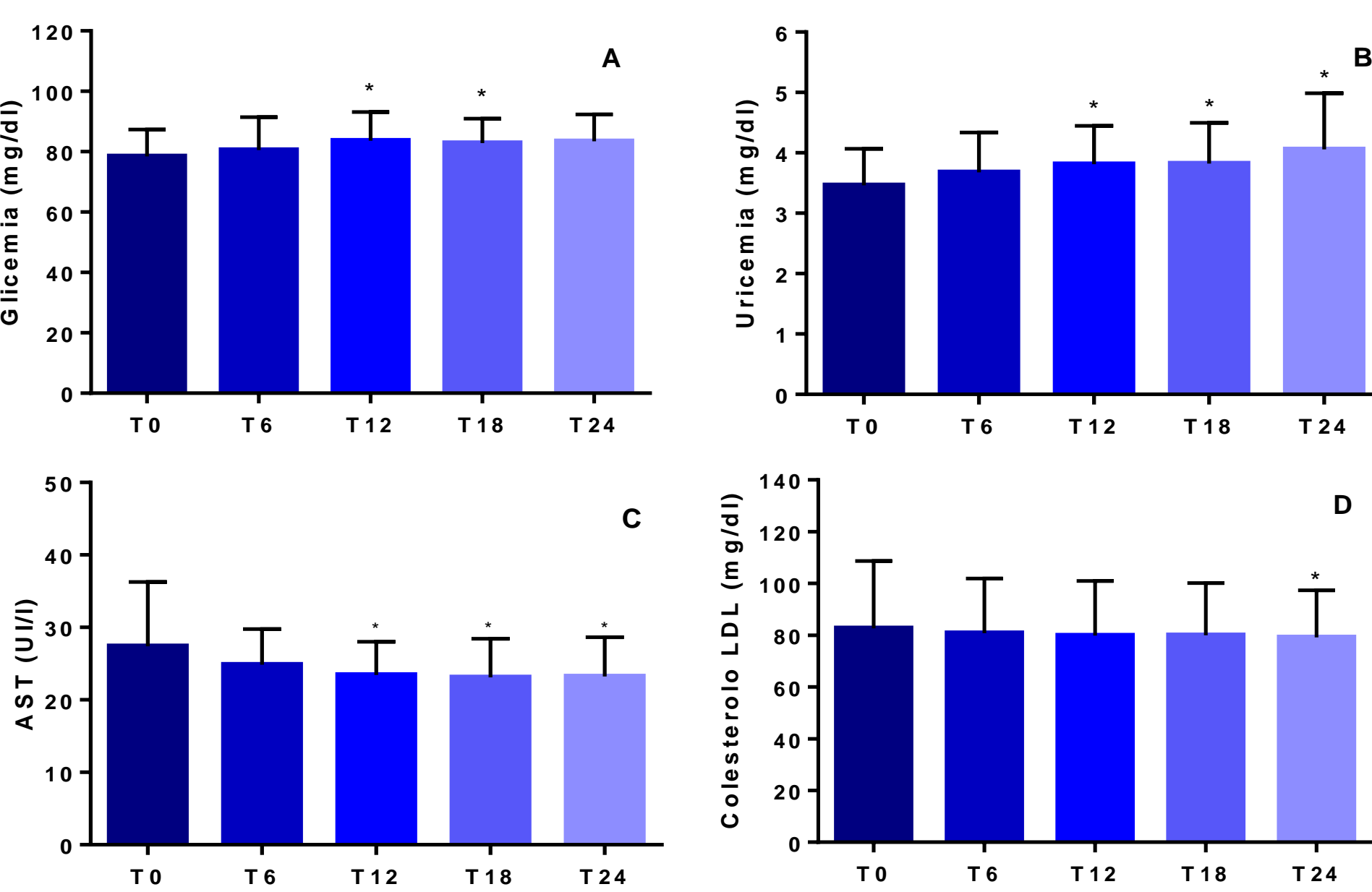


Fig. 2 Modifiche nei parametri metabolici (A: glicemia; B: uricemia C: AST; D: colesterolo LDL) durante terapia con rGH rispetto al baseline \*  $p < 0.05$  vs baseline

Eventi avversi	
Scarsa aderenza	4 (11.76%)
Ipercolesterolemia	1 (2.94%)
Deficit dell'attenzione	1 (2.94%)
Mal di testa	1 (2.94%)
Dolore addominale	1 (2.94%)
Infezioni urinarie ricorrenti	1 (2.94%)
Iperglicemia/Diabete mellito	0
Ipertransaminasemia	0

Tab. 3 Eventi avversi riportati in corso di terapia con rGH per 24 mesi

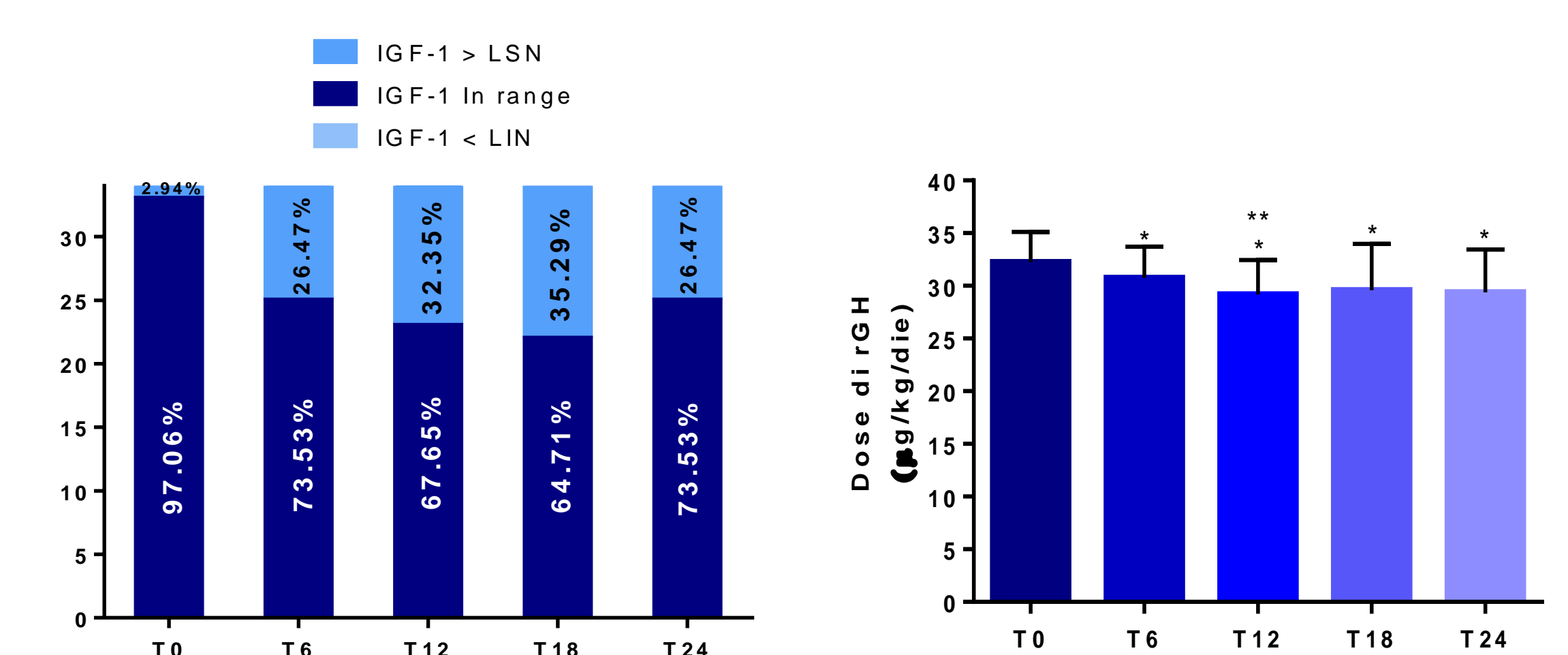


Fig. 3. Numero di pazienti con livelli di IGF-1 al di sopra del limite superior di normalità (LSN), in range e al di sotto del limite inferior di normalità (LIN) in corso di terapia con rGH per 24 mesi

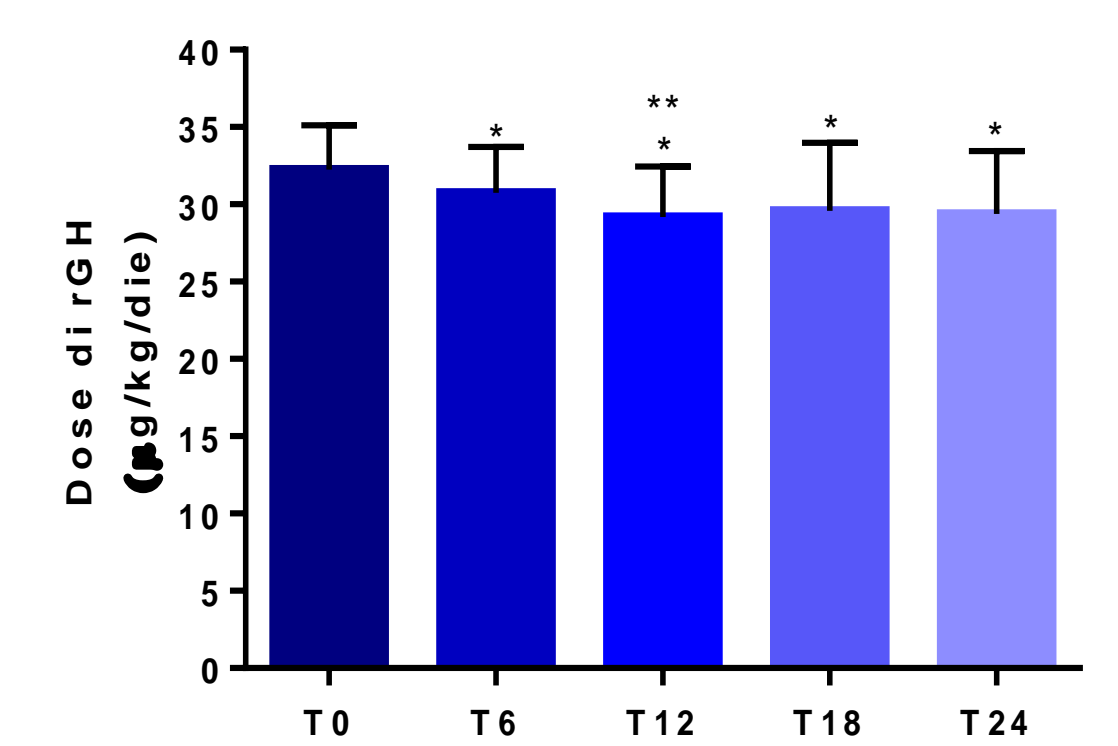


Fig. 4. Modifiche nella dose media di rGH durante terapia con rGH rispetto al baseline \*  $p < 0.05$  vs baseline; \*\*  $p < 0.05$  vs follow-up precedente;

## CONCLUSIONI

In conclusion, la terapia con rGH per 24 mesi nei bambini nati SGA ha determinato un miglioramento significativo dei parametri auxologici, in particolar modo dell'altezza, che ha mostrato un miglioramento significativo e duraturo nel tempo, senza effetti significativi sul profilo metabolico, sebbene i livelli di glicemia ed uricemia debbano essere accuratamente monitorati ad ogni follow-up. Considerando il profilo di sicurezza, la terapia con rGH per 24 mesi nei bambini nati SGA ha mostrato un'ottima tollerabilità, dato che gli eventi avversi sono stati poco frequenti e perlopiù rappresentati da scarsa aderenza, mentre i livelli di IGF-1 hanno mostrato un incremento in circa la metà dei bambini trattati, richiedendo quindi ripetuti adeguamenti posologici a ciascun follow-up.

## Reference

- Lee PA et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003.
- Finken MJJ et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev*. 2018
- Collett-Solberg PF et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019
- van der Steen M et al. Metabolic health of young adults who were born small for gestational age and treated with growth hormone, after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017.