

Progress *in* Endocrinology®

Vol. 3 • N. 2 • Dicembre 2015

GH Research



saizen®



MERCK

Rivalutazione delle caratteristiche cliniche e metaboliche di bambini con deficit isolato di ormone della crescita durante il trattamento con GH secondo la modifica alla nota 39 AIFA

Ciresi A, Cicciò F, Amato MC et al.

Revaluation of the clinical and metabolic behavior of children with isolated growth hormone deficiency during GH treatment according to newly proposed note 39 of the Italian Medicines Agency (AIFA)

J Endocrinol Invest. 2015 May 27 online

ABSTRACT

Obiettivo: Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche e metaboliche di bambini con deficit di ormone della crescita (GHD) isolato, raggruppati secondo i nuovi criteri AIFA per l'appropriatezza nell'uso e la rimborsabilità del trattamento con GH in pediatria.

Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici e metabolici relativi a 310 bambini in età prepuberale (220 M, 90 F; età media 10.8 anni), distinti secondo i criteri della modifica alla nota 39 AIFA in gruppo A ($n=181$, con un picco di GH $<8 \mu\text{g/l}$), gruppo B ($n=103$, con un picco di GH ≥ 8 e $<10 \mu\text{g/l}$) e gruppo C ($n=26$, con un picco di GH $>10 \mu\text{g/l}$). Gruppo A e gruppo B, in cui era stata accertata la diagnosi di GHD, erano stati trattati con GH per almeno 24 mesi, mentre il gruppo C era stato analizzato solo al basale.

Risultati: Al basale, il gruppo A presentava un valore della circonferenza addominale maggiore rispetto al gruppo B ($p=0.031$) e al gruppo C ($p=0.041$), mentre i parametri metabolici non mostravano alcuna differenza tra i 3 gruppi.

Dopo 12 e 24 mesi di trattamento, nel gruppo B la velocità di crescita staturale è risultata inferiore rispetto a quella rilevata nel gruppo A ($p<0.001$ e $p=0.049$, rispettivamente). Per quanto riguarda i parametri metabolici, sia dopo 12 che dopo 24 mesi di trattamento, nel gruppo B sono stati osservati, rispetto al gruppo A, valori più elevati di glicemia a digiuno ($p<0.001$ e $p=0.020$), insulina ($p=0.002$ e $p=0.011$), Homa- β ($p=0.020$ e $p=0.015$) e Homa-IR (entrambe le $p=0.001$), con concomitanti valori più bassi dell'indice QUICKI (entrambe le $p<0.001$) e del colesterolo HDL ($p=0.020$ e $p=0.011$) e senza differenza per gli altri parametri lipidici, nel gruppo B rispetto al gruppo A. I livelli di HbA1c, nonostante sempre nel range di norma, sono stati evidenziati più elevati nel gruppo B rispetto al gruppo A dopo 12 mesi ($p=0.015$).

Conclusioni: In accordo con i nuovi criteri AIFA, la riduzione del livello cut-off di GH per la diagnosi di GHD può essere supportata da dati auxologici e metabolici. Sono necessari ulteriori studi per comprendere il reale beneficio del trattamento con GH in bambini con più elevati livelli di GH dopo test di stimolazione alla diagnosi.

COMMENTO

A cura di Alessandro Ciresi, Carla Giordano

Sezione di Endocrinologia – Università degli Studi di Palermo

Questo studio retrospettivo ha voluto valutare le caratteristiche cliniche e metaboliche di bambini con deficit di ormone della crescita (GHD) isolato, raggruppati secondo i nuovi criteri suggeriti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) regolamentanti l'appropriatezza dell'uso e della rimborsabilità del trattamento con GH.

Come è ben noto, nonostante la GH Research Society abbia chiaramente stabilito e suggerito quali siano i criteri diagnostici clinico-auxologici e biochimici per soddisfare la diagnosi di GHD nei bambini, in Italia la prescrivibilità della terapia con GH sottosta a precise normative AIFA, finalizzate ad un attento monitoraggio della stessa. Nello specifico, la nota 39 determina i criteri clinici e biochimici di prescrivibilità della terapia con GH sia nell'età infantile, che nella fase di transizione, che nell'età adulta. Mentre i criteri clinico-auxologici sono da sempre abbastanza ben standardizzati e accettati unanimemente dalla comunità scientifica e medica, i criteri biochimici che consentono

L'accesso alla prescrizione della terapia con GH sono stati e continuano ad essere oggetto di controversie e dubbi, soprattutto alla luce della scarsa riproducibilità dei test diagnostici utilizzati per la diagnosi di conferma di GHD e di conseguenza per i controversi cut-off di GH utilizzati con ognuno di essi. Infatti, la risposta del GH ai test diagnostici attualmente utilizzati nella pratica clinica presenta un'ampia variabilità para-fisiologica e può essere influenzata da numerosi fattori, come l'età anagrafica, il BMI o lo stadio puberale del bambino.

Tradizionalmente, il cut-off di GH dopo test farmacologico di stimolo classico (ipoglicemia insulinica, clonidina, glucagone, arginina) in età evolutiva è stato di 10 µg/l, ad indicare che valori di GH inferiori a questo cut-off dopo due diversi test di stimolo possono considerarsi diagnostici per GHD e, se associati ai criteri auxologici dettati dalla nota AIFA, possono prevedere la prescrivibilità, e quindi anche la rimborsabilità, della terapia con GH per questi pazienti. Recentemente, circa un anno addietro, è stata approvata una modifica alla nota AIFA 39, che ha previsto, oltre a piccole integrazioni nei criteri clinico-auxologici, una rivisitazione del suddetto cut-off, portandolo da 10 a 8 µg/l. Evidentemente, con la riduzione del cut-off, una parte di bambini in passato diagnosticati come affetti da GHD secondo i vecchi criteri ad oggi risulterebbe non essere patologica (e nello specifico quelli che avevano mostrato una risposta del GH dopo stimolo farmacologico compresa tra 8 e 10 µg/l) e ciò ha sollevato non pochi dubbi sulle conseguenze cliniche che la modifica del cut-off può determinare. Alla luce del nuovo cut-off proposto infatti molti bambini trattati in passato con GH avrebbero ricevuto un trattamento non indicato; viceversa, da un punto di vista esattamente speculare, molti bambini che in passato avrebbero potuto ricevere un trattamento con GH ad oggi non avrebbero più l'indicazione a praticarlo.

Proprio in virtù di queste perplessità, questo studio clinico si è prefissato come scopo quello di valutare dal punto di vista sia clinico che biochimico, in modo retrospettivo, gli effetti della terapia con GH in bambini trattati con GH in epoca antecedente alla nuova nota AIFA e le eventuali differenze negli outcomes tra bambini diagnosticati come affetti da GHD, sia secondo la vecchia che la nuova nota AIFA, e bambini diagnosticati come affetti da GHD solo secondo i criteri della vecchia nota AIFA, ma che non sarebbero stati diagnosticati come tali, e quindi non avrebbero potuto praticare la terapia con GH, secondo la nuova recente nota AIFA.

Con questa finalità, gli autori hanno rivisto retrospettivamente i dati di 310 bambini prepuberi (220 maschi, 90

femmine), praticanti terapia con GH per un periodo di almeno 2 anni, che sono stati suddivisi, in virtù dei nuovi criteri AIFA, in gruppo A (181 bambini con un picco di GH <8 µg/l), gruppo B (103 bambini con un picco di GH ≥8 e <10 µg/l) e gruppo C (26 bambini con un picco di GH >10 µg/l). I bambini del gruppo A e del gruppo B avevano praticato terapia sostitutiva con GH per un periodo di almeno 24 mesi, mentre i bambini del gruppo C, avendo mostrato una normale risposta del GH ai test di stimolo già con i vecchi criteri AIFA (GH >10 µg/l) non avevano ovviamente praticato terapia.

La finalità dello studio era quella di capire se gli effetti finali del trattamento con GH nel gruppo B, ossia dei bambini che ad oggi non soddisferebbero i criteri per praticare terapia con GH, potessero essere diversi da quelli evidenziati nei bambini con chiaro e conclamato GHD sia con i vecchi che nuovi criteri della nota 39.

È stato evidenziato come in baseline, ossia alla diagnosi prima dell'inizio della terapia con GH, i bambini del gruppo A presentavano un valore di circonferenza addominale significativamente superiore rispetto a quello del gruppo B ($p=0.031$) e del gruppo C ($p=0.041$), il che potrebbe far pensare al fatto che in questi pazienti, affetti da conclamato GHD, il deficit ormonale determini un accumulo di massa grassa per mancanza dell'effetto lipolitico del GH, cosa che non avverrebbe alla stessa maniera nei bambini del gruppo B (con un deficit di GH più lieve, secondo la vecchia nota 39, o addirittura senza deficit di GH, secondo la nuova nota 39) e, come atteso, neanche nel gruppo di bambini con valori di GH normali (gruppo C). Questo dato potrebbe già essere molto significativo nell'evidenziare una netta differenza clinica tra i gruppi di bambini. Questo dato è stato avvalorato e confermato dall'analisi dei parametri sia clinici che metabolici durante il follow-up terapeutico.

In Tabella 1 sono riassunti i parametri clinici e biochimici dei bambini suddivisi nei 2 gruppi di trattamento (gruppo A e gruppo B) durante l'intero follow-up terapeutico di 24 mesi.

Nei bambini appartenenti al gruppo B, ossia non etichettabili come affetti da GHD secondo la nuova nota 39, dopo 12 e 24 mesi di trattamento la velocità di crescita staturale è risultata significativamente più bassa rispetto a quella rilevata nel gruppo A ($p<0.001$ e $p=0.049$, rispettivamente).

Per quanto riguarda i parametri metabolici, sia dopo 12 che dopo 24 mesi di trattamento, nel gruppo B sono stati osservati, rispetto al gruppo A, valori più elevati di glicemia a digiuno ($p<0.001$ e $p=0.020$), insulinemia a digiuno ($p=0.002$ e $p=0.011$), dell'indice di insulino-secrezione

TABELLA 1. Caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti suddivisi secondo il cut-off di GH dopo test di stimolo (gruppo A: picco di GH <8 µg/l; gruppo B: picco di GH ≥8 e <10 µg/l) dopo rispettivamente 12 e 24 mesi di trattamento con GH.

	GHD Gruppo A (n=181)	GHD Gruppo B (n=103)	p	p*	GHD Gruppo A (n=181)	GHD Gruppo B (n=103)	p	p*
	12 mesi				24 mesi			
	Media±DS	Media±DS			Media±DS	Media±DS		
Altezza (DS)	-1.58±0.66	-1.55±0.79	0.853		-1.33±0.77	-1.17±0.91	376	
Velocità di crescita (cm/anno)	8.6±2.5	7.4±2.2	0.001		7.7±8.7	5.8±1.2	0.049	
BMI (Kg/m ²)	18±3.3	17.9±3.4	0.710		18.3±3.3	18.1±3	0.667	
Circonferenza vita (cm)	64.4±10.2	65.5±11.1	0.616		66.8±11.6	69±7.4	0.349	
IGF-1 (µg/l)	311±181	321±161	0.695		331±191	352±142	0.509	
Glicemia a digiuno (mmol/l)	4.86±0.55	5.18±0.40	<0.001	<0.001	4.89±0.50	5.07±0.35	0.015	0.020
Insulinemia a digiuno (IU/ml)	9±6.2	12.9±5	0.001	0.002	9.6±5.3	12.7±4.4	0.011	0.011
HbA1c (%)	5.1±0.3	5.3±0.3	0.016	0.015	5.1±0.3	5.2±0.3	0.190	0.200
Homa-β (%)	33.4±2.4	46.2±1.9	0.007	0.020	36.4±2.2	47.8±1.6	0.014	0.015
Homa-IR	2.02±1.48	3.02±1.22	0.001	0.001	2.08±1.15	3.01±0.96	0.001	0.001
QUICKI	0.36±0.04	0.32±0.01	<0.001	<0.001	0.35±0.03	0.32±0.01	<0.001	<0.001
Colesterolo totale (mg/dl)	163±29	156.9±28.1	0.175		160.7±24.4	149.4±36.7	0.093	
Colesterolo HDL (mg/dl)	58.8±13	54.5±11.4	0.030	0.020	59.4±12.2	53.1±11.7	0.011	0.011
Colesterolo LDL (mg/dl)	89.1±26.8	89±29.2	0.998		88.7±24.5	81.7±36.5	0.242	
Trigliceridi (mg/dl)	74.2±31.4	66.1±27.7	0.076		62.2±22.1	75.4±36.7	0.054	

p* corretto per il valore di BMI.

Homa-β ($p=0.020$ e $p=0.015$) e dell'indice di insulino-resistenza Homa-IR (entrambe le $p=0.001$), con concomitanti valori più bassi dell'indice di insulino-sensibilità QUICKI (entrambe le $p<0.001$) e dei livelli di colesterolo HDL ($p=0.020$ e $p=0.011$). Anche i livelli di HbA1c, seppur mantenutisi sempre entro il range di normalità, sono risultati essere più elevati dopo 12 mesi di terapia nel gruppo B rispetto al gruppo A ($p=0.015$).

L'evidenza di un peggior profilo metabolico nei bambini appartenenti al gruppo B durante il trattamento con GH potrebbe probabilmente confermare l'intuizione che il precedente cut-off di 10 fosse troppo alto per diagnosticare una condizione di reale e conclamato GHD in età pediatrica. Infatti è ormai ampiamente documentato l'impatto metabolico della terapia sostitutiva con GH, prevalentemente sull'omeostasi glucidica, in termini di riduzione di insulino-sensibilità e aumento dell'insulino-secrezione, e questi effetti sembrano essere significativamente più marcati nel gruppo di bambini che, secondo la nuova nota AIFA, non soddisferebbero i criteri per praticare il trattamento con GH. Pertanto, le conclusioni

di questo studio sembrerebbero confermare che i bambini con valori di GH più elevati alla diagnosi potrebbero non beneficiare pienamente degli effetti della terapia, ma slatentizzare maggiormente gli effetti metabolici sfavorevoli della terapia, seppur non clinicamente significativi. In conclusione questo studio dimostra che, in accordo con i nuovi criteri AIFA, la riduzione del livello cut-off di GH per la diagnosi di GHD sembra effettivamente essere supportata da dati sia auxologici che metabolici. Saranno sicuramente necessari ulteriori studi, con più lunghi follow-up e con un maggior numero di pazienti trattati, per comprendere con maggiore chiarezza il differente comportamento clinico e biochimico dei bambini in trattamento con GH in base ai diversi cut-off di GH alla diagnosi per comprendere anche il reale beneficio del trattamento con GH in bambini con più elevati livelli di GH dopo test di stimolazione, in questo caso superiore al cut-off ad oggi consentito da AIFA di 8 µg/l, per poter valutare se il suddetto cut-off appare troppo restrittivo o, al contrario, ottimale per assicurare i benefici del trattamento solo ai reali casi di deficit ormonale.

