

**Novità su GH, Tiroide e
Diabete Mellito in età pediatrica:
dalla Regione Piemonte
alla realtà di Cuneo**



**CUNEO
Sabato, 30 Novembre 2013**



NUOVE INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON GH

G. Bona, G. Genoni

Clinica Pediatrica di Novara
Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale
"A. Avogadro"
gianni.bona@maggioreosp.novara.it



Nuove indicazioni alla terapia con GH



- ⇒ **Recenti indicazioni alla terapia con rhGH**
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ **Nuove prospettive**
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ **Sicurezza terapeutica**
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ **Il Registro GH della Regione Piemonte**
- ⇒ **Il futuro**
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ **Take-home messages**



Nuove indicazioni alla terapia con GH



- ⇒ Recenti indicazioni alla terapia con rhGH
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ Nuove prospettive
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ Sicurezza terapeutica
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ Il Registro GH della Regione Piemonte
- ⇒ Il futuro
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ Take-home messages



Indicazioni alla terapia con GH



NOTA 39 AIFA Ormone della crescita

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle ASO, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti indicazioni

Età evolutiva

- bassa statura da deficit di GH
- sindrome di Turner
- deficit staturale nell'IRC
- sindrome di Prader-Willi in soggetti prepuberi

2006-2007

2009

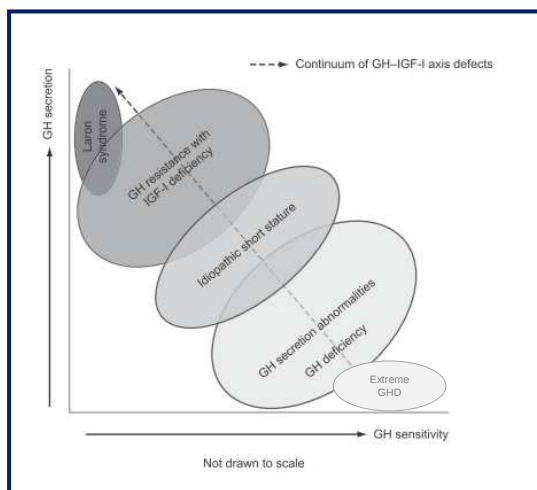


Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni

Il concetto di "continuum"



I difetti dell'asse GH-IGF-I



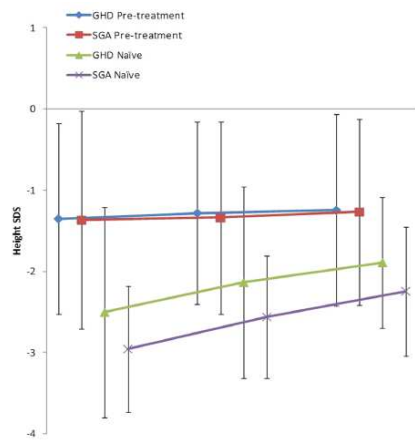
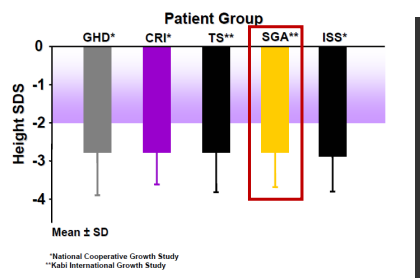
Adapted from MO Savage et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2010

Small for gestational age (SGA)



Il 10% dei nati SGA NON presenta un normale **CATCH UP GROWTH** e mantiene una crescita e una statura definitiva inferiore di 2 DS rispetto alla media della popolazione

I pazienti SGA che non effettuano il catch up growth, mostrano una statura paragonabile a quella degli altri gruppi con bassa statura



R. Pfäffle et al. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013

P Saenger et al. Endocrine Reviews. 2007

C Meazza et al. Horm Res Paed. 2013



SGA: Terapia con rhGH



Age at start (yr)	2	4
Height SDS at start	Not stated	-2.5 SD
Growth velocity before treatment	No catch-up	<0 SD for age
Reference to midparental height	Not stated	Height SDS > 1 SD below midparental height SDS
Dose ($\mu\text{g/kg-d}$)	70	35

NOTA 39 AIFA: criteri per accedere alla terapia

1. Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS per EG basato sulle tabelle di **Gagliardi** e comunque **<2500 gr**;
2. Età al momento della proposta di somministrazione del GH ≥ 4 anni;
3. Statura ≤ -2.5 DS e velocità di crescita **<50° centile**

Autorizzazione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con rhGH o, in assenza, della commissione Nazionale SGA



SGA: Terapia con rhGH



Quali carte antropometriche?

La nota 39 prevede l'utilizzo delle carte di **Gagliardi et al.**

Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D, et al. Weight, length, and head circumference at birth of a North-eastern Italian population. Report of the ad hoc committee of the Italian Society of Neonatology. Riv Ital Pediatr. **1999**



MA...

Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies

*Enrico Bertino, †Elena Spada, *Luciana Occhi, *Alessandra Coscia, *Francesca Giuliani, †Luigi Gagliardi, *Giulio Gilli, §Gianni Bona, *Claudio Fabris, ††Mario De Curtis, and †Silvano Milani

Disponibili sui siti **SIN** e **SIEDP**

(JPGN **2010**;51: 353–361)



SGA: Terapia con rhGH



0145-2805/07/28(2)0000
Printed in U.S.A.

Endocrine Reviews 28(2):219-251
Copyright © 2007 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/er.2006-0059

Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond

Paul Saenger, Paul Czernichow, Jean Hughes, and Edward O. Reiter

Department of Pediatrics (P.S.), Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10467; Hôpital Robert Debré (P.C.), 75019 Paris, France; Department of Paediatrics (J.H.), University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 2QQ, United Kingdom; and Baystate Medical Center (E.O.R.), Tufts University School of Medicine, Springfield, Massachusetts 01199

- ⇒ La terapia permette un **INCREMENTO DELLA VELOCITÀ DI CRESCITA** e un aumento medio della **STATURA** in 3 anni di trattamento di **2 DS**
- ⇒ La statura definitiva viene incrementata, rispetto ai bambini non trattati di **7-12 cm**
- ⇒ I **DOSAGGI** utilizzati (**0.48mg/kg/sett**) sono **DOPPI** rispetto a quelli sostitutivi nei GHD, sottolineando la presenza di resistenza periferica

Per ottenere un corretto catch-up growth la terapia deve essere **INIZIATA IL PRIMA POSSIBILE** (differenza tra FDA e EMA)

La fase di catch-up growth richiede dosaggi maggiori

P. Saenger et al. Endocrine Reviews. 2007
PE Clayton. J. Clin Endocrinol Metab. 2007



SGA: Sicurezza terapeutica



➤ Metabolica

➤ La terapia con rhGH si è dimostrata sicura dal punto di vista metabolico, nonostante una transitoria insulinoresistenza. Aumentato rischio metabolico negli SGA con uno spontaneo incremento staturale, ma soprattutto ponderale, entro i 2 anni di età

➤ Pressione

➤ Aumento della pressione sistolica, senza rischio di ipertensione in età adolescenziale

➤ Osso

➤ Incremento dell'età ossea, in alcuni casi anche età ossea maggiore di 1 anno rispetto all'età anagrafica

➤ Neoplasie

➤ Studio Saghe: dati preliminari → i soggetti GH resistenti non devono ricevere dosaggi di GH troppo elevati; nel trattamento non supportato da dati clinici e/o laboratoristici, i rischi sono > dei benefici



NOTA 39 AIFA Ormone della crescita

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle ASO, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti indicazioni

Età evolutiva

- bassa statura da deficit di GH
- sindrome di Turner
- deficit staturale nell'IRC
- sindrome di Prader-Willi in soggetti prepuberi

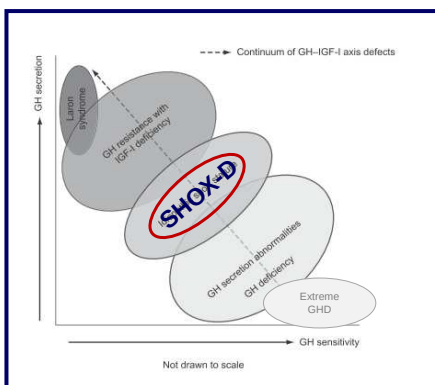
2006-2007

2011

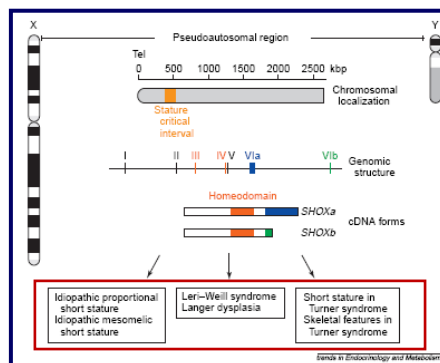
Soggetti di bassa statura affetti da mutazioni del gene SHOX, previa autorizzazione della Commissione Regionale di riferimento



Deficit di Short-Stature Homeobox-Containing gene (SHOX)



Il deficit di SHOX è una causa di bassa statura con un **fenotipo altamente variabile** e spesso non specifico nei bambini in età prescolare



2-3% dei bambini con ISS sono portatori di mutazioni di SHOX (regione pseudoautosomica dei cromosomi X e Y)

P Cohen. J Clin Endocrinol Metab. 2008

GA Rappold. Trends Endocrinol Metab. 2002



Deficit di SHOX: Selezione della popolazione



In quali pazienti devo ricercare il deficit di SHOX?

SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability

63 bambini con ISS

Conclusion Patients with *SHOX* mutations present a broad phenotypic variability. *SHOX* mutations are very frequent in LWD (89%), in opposition to ISS (3.2%) in our cohort. The use of SH/H SDS as a selection criterion increases the frequency of *SHOX* mutation detection to 22% and should be used for selecting ISS children to undergo *SHOX* mutation molecular studies.

	Children	Adults
Male : female	7 : 7	8 : 9
Height SDS	-1.9 ± 0.9	-2.9 ± 0.8
Height SDS in male	-2.2 ± 0.9	-2.9 ± 0.6
Height SDS in female	-1.7 ± 1.1	-3.0 ± 0.9
Height SDS > -2	36%	6%
Sitting height/height SDS for age	+3.3 ± 0.6	+3.1 ± 1.3
Sitting height/height SDS > +2	100%	82%
Presence of Madelung deformity	50%	47%

La frequenza di mutazioni sale esponenzialmente con appropriati criteri di selezione della popolazione

Esiste un sottogruppo di pz con ISS con alta probabilità di SHOX-D

AAL Jorge et al. Clin Endocrinol. 2007



Deficit di SHOX: Selezione della popolazione



Consensus Statement

"Although routine analysis of *SHOX* should not be undertaken in all children with ISS, *SHOX* gene analysis should be considered for any patient with clinical findings compatible with *SHOX* haploinsufficiency"

P Cohen et al. JCEM. 2008



La maggior parte dei soggetti con ISS dovuta all'aploinsufficienza di *SHOX* presenta caratteristiche fenotipiche sfumate, soprattutto nella prima decade di vita

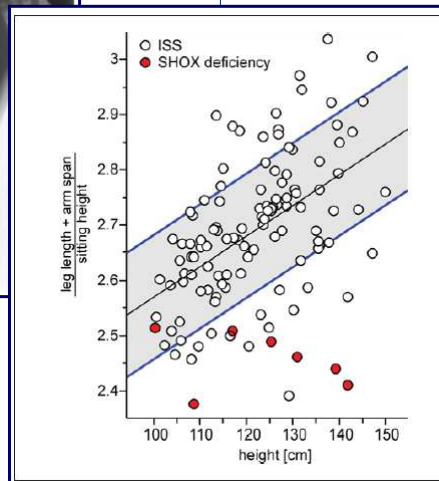


PROPOSTI VARI SCORE CLINICI PER IDENTIFICARE PAZIENTI DA STUDIARE PER MUTAZIONI DEL GENE SHOX

Deficit di SHOX: Selezione della popolazione



•Shortening of the fourth and fifth metacarpals

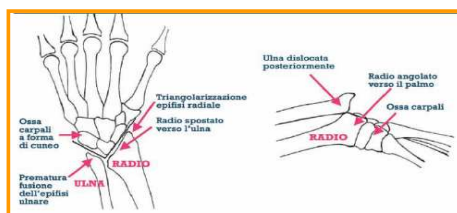


Analisi di SHOX consigliata per punteggi >4 o >7

G Binder et al. *Horm Res Paediatr.* 2011

G Rappold et al. *J Med Genet.* 2007

Deficit di SHOX: caratteristiche arti superiori



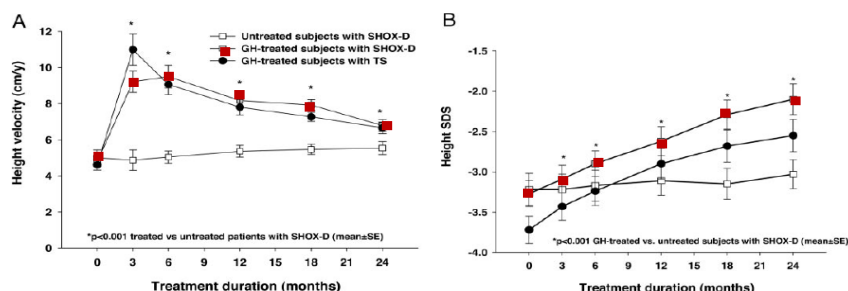
Deficit di SHOX: Terapia con rhGH



- Tre gruppi:
- 25 controlli
 - 27 pz trattati con rhGH
 - 26 pz con TS

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

52 pz prepuberi con deficit di SHOX



I pazienti con deficit di SHOX devono essere valutati e discussi in Commissione Regionale

WF Blum et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007

Deficit di SHOX: Alterata secrezione di GH

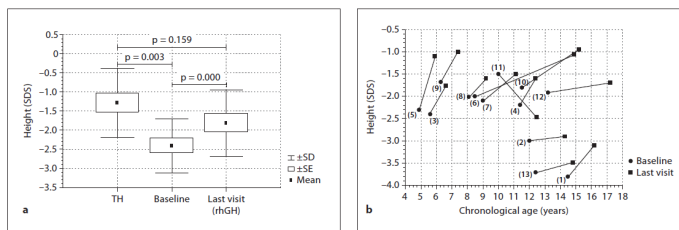


Studio multicentrico italiano:
16 pz con SHOX-D trattati
con rhGH (0.273 ± 0.053
mg/kg/week)

Impaired GH Secretion in Patients with SHOX Deficiency and Efficacy of Recombinant Human GH Therapy

RISULTATI

- ◆ 6 pz con SHOX-D + GHD (37.5%)
- ◆ Il trattamento rhGH è efficace nell'aumentare la statura, la velocità di crescita e i livelli di IGF-I, senza avere effetti avversi sulla composizione corporea e sul BMI
- ◆ La statura all'ultima visita correla significativamente con l'età ossea e l'età cronologica all'inizio della terapia



**HORMONE
RESEARCH IN
PEDIATRICS**
From Developmental Endocrinology to Clinical Research

L. Iughetti et al. Horm Res Paed. 2012



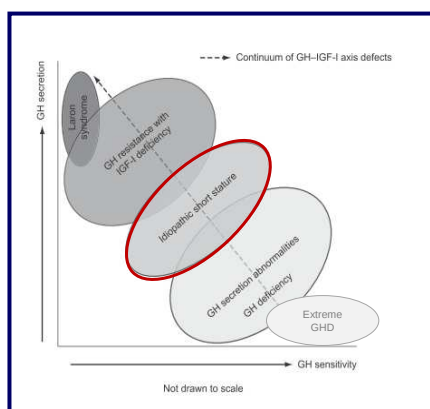
Nuove indicazioni alla terapia con GH



- ⇒ Recenti indicazioni alla terapia con rhGH
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ Nuove prospettive
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ Sicurezza terapeutica
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ Il Registro GH della Regione Piemonte
- ⇒ Il futuro
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ Take-home messages



Idiopathic Short Stature (ISS)



- ➡ ISS è una condizione in cui la statura di un individuo è inferiore a 2 SDS rispetto alla statura media per una data età, sesso e popolazione senza evidenza di patologie sistemiche, endocrine, deficit nutrizionali e cromosomopatie
- ➡ Peso normale alla nascita e normale secrezione di GH
- ➡ Il 60-80% di tutti i bambini con statura < di 2 SDS rientrano nella definizione

Patient Group	Mean Height SDS (approx.)	SD (approx.)
GHD*	-2.8	1.0
CRI*	-2.8	0.8
TS**	-2.8	1.0
SGA**	-2.8	0.8
ISS*	-2.8	1.0



*National Cooperative Growth Study
**Kabi International Growth Study

**Falsi -
ISS**

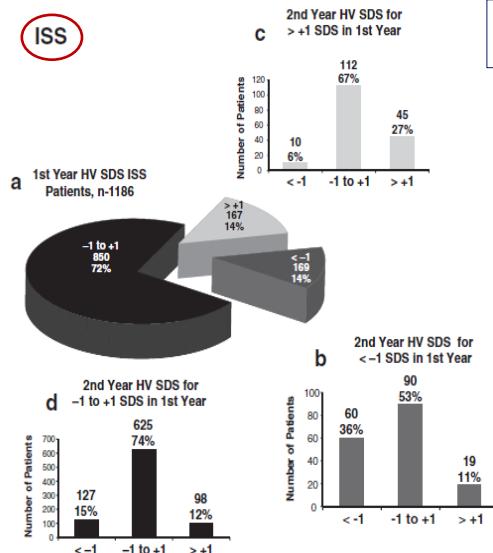
Test Diagnostici

Falsi +
GHD parziali

I pazienti con ISS devono essere valutati e discussi in Commissione Regionale



ISS



1186 bambini con ISS dal National Cooperative Growth Study (NCGS)

CONCLUSIONI:

◆ Il primo anno di terapia con rhGH è fortemente associato nei bambini con ISS al BMI SDS e in maniera inversamente proporzionale alla velocità di crescita pretrattamento

◆ La risposta alla terapia nel primo anno non è un forte predittore della risposta alla terapia negli anni successivi al primo

PB Kaplowitz. Int J Pediatr Endocrinol. 2013



Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature

Peter Bang*, S. Faisal Ahmed†, Jesús Argente‡§, Philippe Backeljauw¶||, Markus Bettendorf**, Gianni Bonatt†, Régis Coutant††, Ron G. Rosenfeld§§, Marie-José Walenkamp¶¶|| and Martin O. Savage***

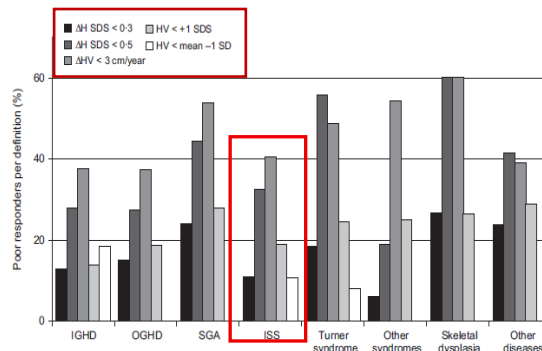


Fig. 3 Proportion of poor responders after 1 year of standard GH therapy in 456 short prepubertal children according to different definitions in each diagnostic group as reported by Bang *et al.*⁴ HV < mean -1 SD of the first year on GH response according to Bakker *et al.*³ Bakker data are available only for IGHD, ISS and Turner syndrome. HV, height velocity; IGHD, idiopathic growth hormone deficiency; OGHD, organic growth hormone syndrome; SGA, small for gestational age; ISS, idiopathic short stature. Reproduced with permission from S. Karger AS, Basel, © 2011.



Nuove indicazioni alla terapia con GH



- ⇒ Recenti indicazioni alla terapia con rhGH
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ Nuove prospettive
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ Sicurezza terapeutica
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ Il Registro GH della Regione Piemonte
- ⇒ Il futuro
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ Take-home messages



SICUREZZA TERAPEUTICA: Studio SAGhE: dati preliminari



Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study

Jean-Claude Carel, Emmanuel Ecosse, Fabienne Landier, Djamila Meguellati-Hakkas, Florentia Kaguelidou, Grégoire Rey, and Joël Coste

Results: All-cause mortality was increased in treated subjects [standardized mortality ratio (SMR) 1.33, 95% confidence interval (CI) 1.08–1.64]. In a multivariate analysis adjusted for height, the use of GH doses greater than 50 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ was associated with mortality rates using external and internal references (SMR 2.94, 95% CI 1.22–7.07, hazard ratio 2.79, 95% CI 1.14–6.82). All type cancer-related mortality was not increased. Bone tumor-related mortality was increased (SMR 5.00, 95% CI 1.01–14.63). An increase in mortality due to diseases of the circulatory system (SMR 3.07, 95% CI 1.40–5.83) or subarachnoid or intracerebral hemorrhage (SMR 6.66, 95% CI 1.79–17.05) was observed.

Conclusions: Mortality rates were increased in this population of adults treated as children with recombinant GH, particularly in those who had received the highest doses. Specific effects were detected in terms of death due to bone tumors or cerebral hemorrhage but not for all cancers. These results highlight the need for additional studies of long-term mortality and morbidity after GH treatment in childhood. (*J Clin Endocrinol Metab* 97: 416–425, 2012)

SICUREZZA TERAPEUTICA: Studio SAGhE: dati preliminari



Reports of Increased Mortality and GH: Will This Affect Current Clinical Practice?

PUNTI DI FORZA

- ◆ Revisione equilibrata e corretta presentazione delle informazioni
- ◆ Quantità dei dati disponibili: diagnosi, dosaggi, tempi di esposizione, follow-up a lungo termine
- ◆ Accertamento della causa di morte nella maggior parte dei casi
- ◆ Uso di controlli interni ed esterni alla coorte

LIMITI

- ◆ Studio osservazionale
- ◆ Mancanza di dati di efficacia
- ◆ Mancanza di dati relativi a: velocità di crescita pre-terapia, livelli di IGF-I prima e durante rhGH
- ◆ Accertamento della causa di morte mancante nel 22% dei casi
 - ◆ Numero ridotto di eventi
 - ◆ Età media al censimento < 30 anni
- ◆ Numero di femmine troppo piccolo per valutare qualsiasi effetto

S. Malozowski. J Clin Endocrinol Metab. 2012

SICUREZZA TERAPEUTICA: Studio SAGhE: dati preliminari



...INOLTRE

- ◆ 71%: statura > 3° percentile → 75% → IGHD
 - ◆ 69%: risposta del GH ai test ≥ 7 mg/l
 - ◆ 23%: risposta del GH ai test > 10 mg/l
 - ◆ DOSAGGI UTILIZZATI MOLTO ELEVATI
- MANCANO DAI RELATIVI A:
TEST UTILIZZATI E PRIMING



CONCLUDENDO

- ☺ I soggetti con bassa statura estrema e normale risposta ai test sono quelli che più frequentemente vanno incontro a morte prematura
→ i pazienti GH resistenti non devono ricevere più alti dosaggi di GH
- ☺ Se il paziente viene trattato in assenza del supporto dei dati clinici e di laboratorio (statura normale, normale risposta ai test) i rischi sono superiori ai benefici
- ☺ Sono necessari ulteriori studi

S. Malozowski. J Clin Endocrinol Metab. 2012



SICUREZZA TERAPEUTICA: Studio SAGhE: dati preliminari



Committee for Medicinal Products for Human Use
(CHMP)

"basandosi su questo unico studio non si può affermare con certezza che il rischio di mortalità possa essere attribuito alla terapia con GH"



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your Health*

"i benefici del trattamento con rhGH sono attualmente superiori ai suoi potenziali rischi"

Gli endocrinologi pediatri, le industrie farmaceutiche e gli organi regolatori devono quindi lavorare congiuntamente al disegno di studi che possano identificare tali rischi



Nuove indicazioni alla terapia con GH



- ⇒ **Recenti indicazioni alla terapia con rhGH**
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ **Nuove prospettive**
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ **Sicurezza terapeutica**
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ **Il Registro GH della Regione Piemonte**
- ⇒ **Il futuro**
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ **Take-home messages**



Il Registro GH della regione Piemonte



La commissione GH

Il Ministero della Sanità ha inteso, fin dagli anni ottanta, dettare rigide condizioni per la prescrizione e la somministrazione di GH, al fine di evitare un uso incongruo o senza sufficienti garanzie di sicurezza



1999 → nasce la *Commissione Regionale GH* del Piemonte

OBIETTIVI

verifica del rispetto
dei criteri CUF

sorveglianza epidemiologica

valutazione di appropriatezza al trattamento



Il Registro GH della regione Piemonte



Nei primi mesi di lavoro della commissione nasce l'esigenza di istituire uno strumento di monitoraggio dei pazienti sottoposti al trattamento con GH



2000 → viene attivato *il REGISTRO GH* della Regione Piemonte

Accoglie dati relativi alla popolazione pediatrica e adulta inseriti dai Centri e relativi ai pazienti regionali in trattamento con GH



Università degli studi di Torino
Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia

REGIONE PIEMONTE

Registro Regionale GH

Versione 1.05.09 del 07/05/2012

Responsabili del progetto Prof. Franco Cavalla Prof. Giuseppe Higham Dott. Alberto Borzaccini	Area riservata Login Password Entra
Sviluppatore Chiaramella Paola Per informazioni rivolgersi a registro.gh@unito.it	Link utili Linee Guida Università degli Studi di Torino Dipartimento di Sanità Pubblica e di Microbiologia

Presentazione del Registro GH



Il Registro GH della regione Piemonte



Nota AIFA 39, 2004

Nel corso degli anni, i lavori della Commissione Regionale hanno rappresentato un punto di riferimento a livello nazionale

A partire dall'anno 2004 la Commissione Regionale inizia a svolgere un compito di supervisione e di autorizzazione al trattamento di soggetti con grave deficit di crescita che pur presentano valori ormonali di GH nella norma



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della



Trattamento con GH non convenzionale



Commissione GH

Franco Cavallo, Gianni Bona, Roberto Lala, Lucia Ghizzoni,
Aldo Ravaglia, Michelangelo Pozzetto, Jolanda Davletbaiev

Fonte dati: Registro GH Piemontese,
attivo dal 1999, dal 2010 strumento ufficiale di erogazione del P.T.

Elaborazione e supervisione dei dati:

Area Pediatrica

P. Matarazzo, S. Vannelli, S. Bellone

Registro GH

A. Borraccino, G. Migliaretti

Formazione/comunicazione

A. Ravaglia

(Area Adulti - G. Aimaretti)

Torino OIRM: Auxologia, S. Vannelli; Endocrinologia, P. Matarazzo;

MOLINETTE: Endocrinologia, L. Ghizzoni;

MAURIZIANO: Pediatria, F. Massara

Orbassano: Pediatria, C. Montanari

Alessandria: Pediatria, F. Pesce,

Asti: Pediatria, L. Startari

Cuneo: Pediatria, V. De Donno

Novara: Pediatria, S. Bellone

Tortona: Pediatria, F. Fontana

Verbania: Pediatria, A. Sartorio, G. Mazzilli



Criteri di inclusione al trattamento con GH



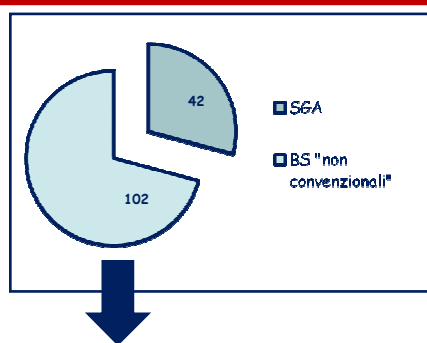
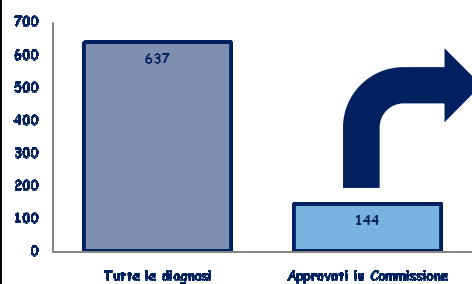
1. **Criteri auxologici** conformi al punto Ia della Nota AIFA 39
2. Valutazione diagnostica completa in base al **PDTA** della bassa statura della Regione Piemonte
3. Invio dati alla Commissione GH tramite la sezione "**SUPERVISIONE**" del Registro GH Piemontese
4. **Approvazione della Commissione GH Piemonte:**
 - per 2 anni nei soggetti < 10 anni con BSI, SGA, SHOX, ipochondroplasia
 - per 1 anno nei soggetti < 10 anni con acondroplasia, sindromi, malattie croniche e nei soggetti > 10 anni con ogni diagnosi precedente
5. Rivalutazione al termine del periodo concesso di trattamento: **criteri di efficacia**



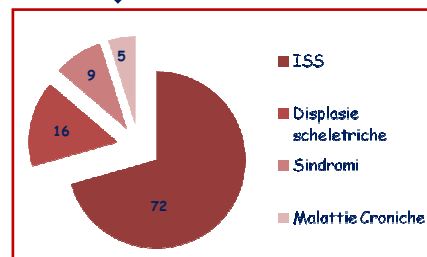
I dati del Registro



*Dati dal Registro Regionale Piemontese GH aggiornati a ottobre 2013 - Pazienti pediatrici



Tutte le diagnosi	637
Approvati dalla Commissione	144
•SGA	42
•BS "non convenzionali"	102
➢ISS	72
➢Displasie scheletriche	16
➢Sindromi	9
➢Malattie croniche	5

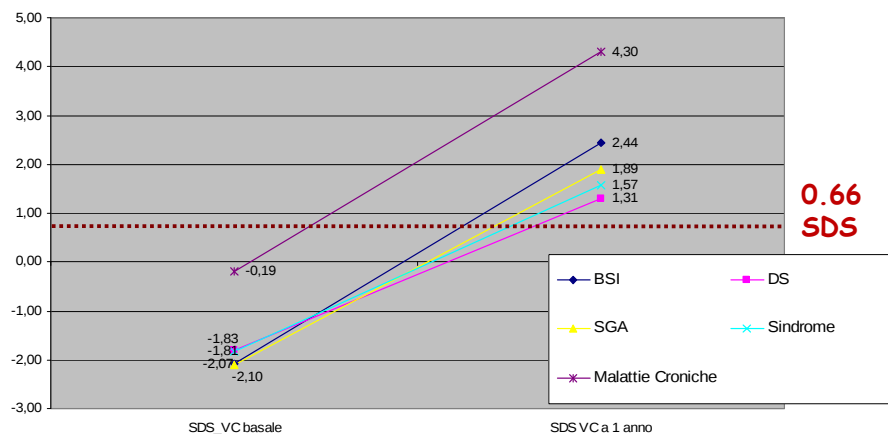


I dati del Registro



Variazione della media in SDS della velocità di crescita tra basale e 1 anno

SDS

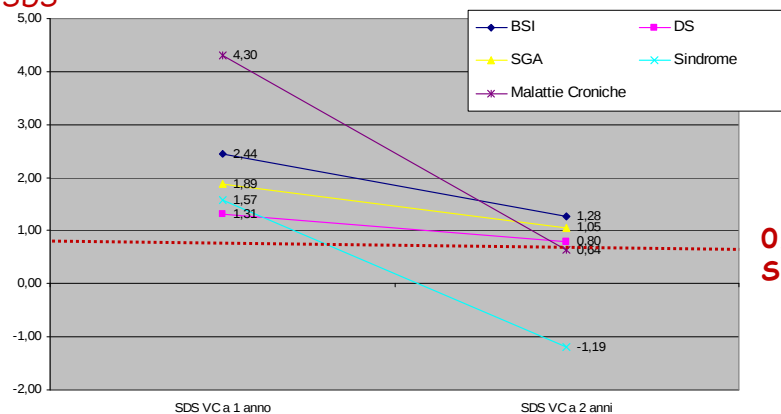


I dati del Registro



Variazione della media in SDS della velocità di crescita tra 1 e 2 anni

SDS



I dati del Registro



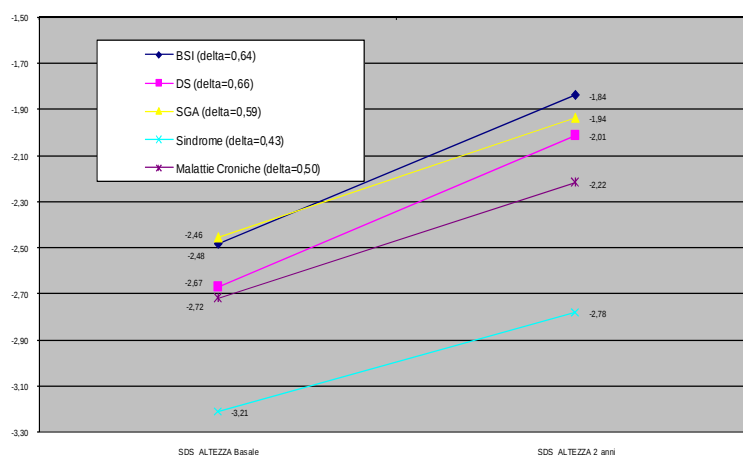
Pazienti rispondenti alla terapia secondo i criteri definiti dalla Commissione

Diagnosi	Totale Pazienti con almeno 1 anno di terapia	Rispondenti a 1 anno	Totale Pazienti con 2 anni di terapia	Rispondenti a 2 anni
SGA	42	38	35	27
BSI	72	65	57	48
DS	16	13	13	11
Sindromi	9	6	5	3
Malattie Croniche	5	5	5	4

I dati del Registro



Variazione della media in SDS della statura tra basale e 2 anni

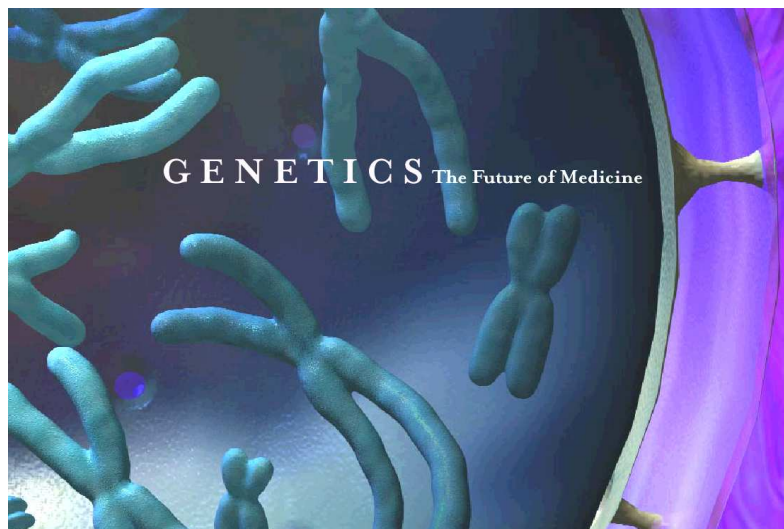


Nuove indicazioni alla terapia con GH



- ⇒ Recenti indicazioni alla terapia con rhGH
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ Nuove prospettive
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ Sicurezza terapeutica
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ Il Registro GH della regione Piemonte
- ⇒ Il futuro
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ Take-home messages

Futuro della terapia con rhGH





Il futuro: Farmacogenomica & medicina personalizzata



Biological Determinants of Responsiveness to Growth Hormone: Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Primus-E. Mullis

Paediatric Endocrinology, Diabetology and Metabolism, University Children's Hospital, Inselspital, Bern, Switzerland

Farmacogenetica (impatto di un singolo gene) e **farmacogenomica** (impatto dei vari geni, genoma) sono lo studio di come un gene/il genoma di un individuo possano influenzare la risposta alla terapia con GH

In futuro l'utilizzo di modelli predittivi specifici e personalizzati potrà facilitare il processo decisionale sull'efficacia di una data terapia (rhGH, rhIGF-I) in un singolo individuo

Nella terapia con GH, la farmacogenomica potrà svolgere un ruolo maggiore nello stabilire la risposta individuale

Endocr Dev. 2010



Il futuro: Farmacogenomica & medicina personalizzata

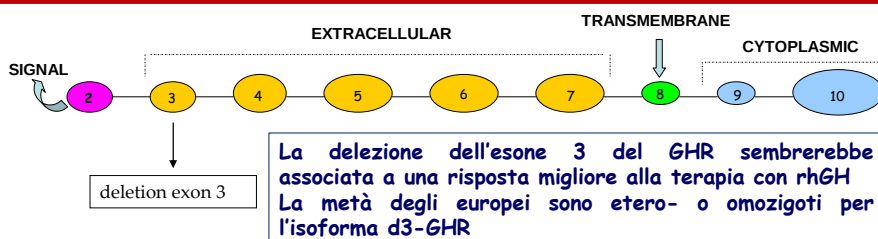


Table 2 Response to growth hormone administration in children with SGA and IDSS grouped by GHR genotype

GHR genotype ^a	Cohort 1				Cohort 2			
	fl/fl	fl/d3	d3/d3	P	fl/fl	fl/d3	d3/d3	P
Age at onset of treatment with growth hormone (y)	5.8 ± 0.4	7.9 ± 0.4	6.4 ± 0.6	NS	7.6 ± 0.3	7.7 ± 0.4	7.9 ± 0.7	NS
Growth hormone dose, year 1 (U per kg per wk)	1.11 ± 0.06	1.04 ± 0.06	1.03 ± 0.08	NS	0.71 ± 0.05	0.70 ± 0.06	0.72 ± 0.2	NS
Growth hormone dose, year 2 (U per kg per wk)	1.01 ± 0.07	0.98 ± 0.05	0.88 ± 0.06	NS	0.71 ± 0.05	0.71 ± 0.06	0.71 ± 0.2	NS
Δgr ^b , year 1 (cm y ⁻¹)	3.64 ± 0.30	6.30 ± 0.58	6.54 ± 0.61	<10 ⁻⁵	2.56 ± 0.24	4.34 ± 0.32	4.88 ± 0.25	<10 ⁻⁵
Δgr ^b , year 2 (cm y ⁻¹)	1.57 ± 0.32	3.61 ± 0.42	2.86 ± 0.53	<10 ⁻³	1.57 ± 0.32	3.24 ± 0.32	3.69 ± 0.59	<10 ⁻⁴

^afl, allele encoding the full-length GHR isoform; d3, allele encoding the d3-GHR isoform. ^bΔgr is the increment in growth rate associated with growth hormone administration.

Values shown are mean ± s.e.m.

C Dos Santos. Nat Genet. 2004



Il futuro: Farmacogenomica & medicina personalizzata



Association of the (CA)_n repeat polymorphism of insulin-like growth factor-I and -202 A/C IGF-binding protein-3 promoter polymorphism with adult height in patients with severe growth hormone deficiency

Maria Consolata Miletta*, Ursula A. Scheidegger*, Mara Giordano*, Mauro Bozzolati, Sara Paganini, Gianni Bona, Mehul Dattani*, Peter C. Hindmarsh*, Vitor Petkovic*, Monika Oser-Meier*, Christa E. Flück* and Primus-E. Mullis*



AIM: Analizzare l'impatto di polimorfismi noti dei geni di IGF-I e IGFBP-3 sulla statura definitiva in pazienti affetti da IGHD severo, in terapia con rhGH

METODI: Genotipizzazione di 178 pz → IGF-I; 167 pz → IGFBP-3; + 211 ctr

CONCLUSIONI:

- Genotipi differenti che coinvolgono geni dell'asse GH/IGF-I possono associarsi a risposte variabili alle terapie con rhGH o rhIGF-I;
- I polimorfismi analizzati potrebbero avere un effetto a breve ma non a lungo termine;
- In futuro tali "differenze genetiche" dovranno essere considerate nella costruzione di modelli predittivi e per l'ottimizzazione delle terapie

Clin Endocrinol . 2012

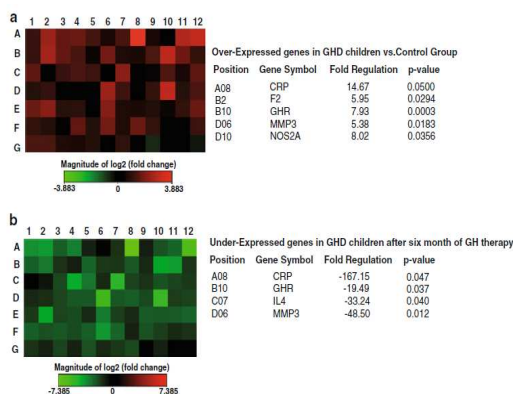


Il futuro: Studi di espressione



Isolated GHD: investigation and implication of JAK/STAT related genes before and after rhGH treatment

Letizia Trovato · Stefania Riccomagno · Flavia Prodham · Giulia Genoni · Gillian E. Walker · Stefania Moia · Simonetta Bellone · Gianni Bona



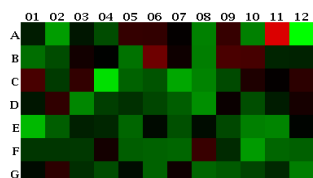
Abstract Isolated GH deficiency (IGHD) is a rare disorder that occurs as an idiopathic form in most cases. The pathway JAK/STAT promotes cellular growth and it could be implicated in this condition. In order to characterize IGHD in the pediatric population and identify genes differently expressed before and after GH therapy, we performed a quantitative evaluation of 84 genes related to the JAK/STAT pathway which, by promoting cellular growth. RT² Profiler PCR Array and the other/subsequent evaluations were performed in three children with severe IGHD before and after 6 months of GH therapy and in three matched normal children. Gene profiling was modified by the IGHD status and the GH therapy, with a modulation of GHR and some inflammatory genes such as CRP. We found a heterozygous nonsense mutation R43X in the GHR gene in two out of three IGHD subjects, despite a good response to therapy. After therapy cardiovascular markers linked to genes as IL6, IL8 and TNF- α displayed a trend toward reduction. Pre- and post therapy status differently affects gene expression. Mutational screening of GHR may be useful in investigating IGHD's etiology. Genes linked to inflammation suggest to evaluate cardiovascular risks also in pediatric IGHD subjects.

Pituitary. 2012

Il futuro: Studi di espressione



75% of genes (63/84) is down-regulated;
25% (21/84) is up-regulated

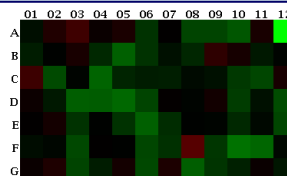


ISS

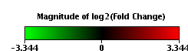


Gene name	Well	Fold change	P-value
JAK2	D2	1.22	0.220
STAT1	G2	1.20	0.237
STAT3	G4	-1.37	0.204
STAT5a	G6	-1.50	0.083
STAT5b	G7	1.06	0.815
IFN γ	C1	1.34	0.349
GHR	B10	1.33	0.637
CXCL9	A11	2.48	0.014

73% of genes (61/84) is down-regulated;
27% (23/84) is up-regulated



SGA



Gene name	Well	Fold change	P-value
JAK2	D2	-1.25	0.348
STAT1	G2	1.32	0.170
STAT3	G4	-1.29	0.053
STAT5a	G6	-1.92	0.114
STAT5b	G7	1.28	0.253
GHR	B10	1.21	0.540
CXCL9	A11	1.24	0.524
IFN γ	C1	1.74	0.011
GBP1	B9	1.51	0.019

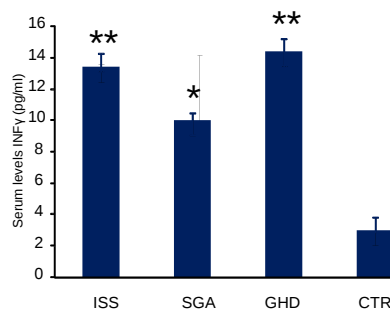
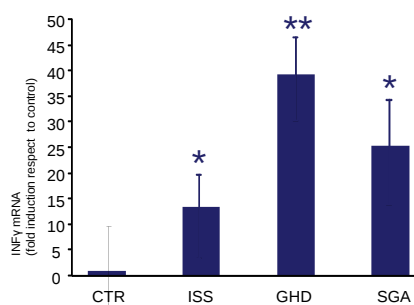
L. Trovato et al. Pituitary. 2013

Il futuro: Studi di espressione



IFN γ : espressione di mRNA e livelli sierici nei diversi gruppi

*p<0,05; **p<0,01



Abbiamo mostrato un aumento di IFN γ sia come espressione di mRNA sia come livelli sierici nei pazienti ISS, GHD e SGA senza catch-up growth

L. Trovato et al. Pituitary. 2013



Pharmacogenomics and pharmacoproteomics in the evaluation and management of short stature

Ron G Rosenfeld

Nagalla e Rosenfeld hanno valutato il pattern di espressione proteica in pazienti affetti da **GHD** e **GHI** secondari a mutazioni del **GHR** usando una serie di tecniche di **proteomica** e hanno identificato pattern di **proteine sieriche discriminanti**

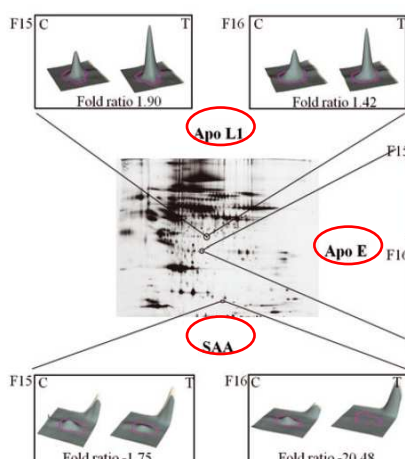
Pazienti con **GHI** o **GHD** possono essere distinti dai controlli con una confidenza superiore al 99%; il pattern di proteine sieriche dei **GHI** e **GHD** può essere distinto dall'altro con una confidenza superiore al 96%

Queste osservazioni richiedono ulteriori conferme ma supportano in maniera forte il valore diagnostico della proteomica

Eur J Endocrinol. 2010



Comparative proteomic analysis in children with idiopathic short stature (ISS) before and after short-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy



17 bambini con ISS
rhGH 0.31 ± 0.078 mg/kg/sett per 3 mesi

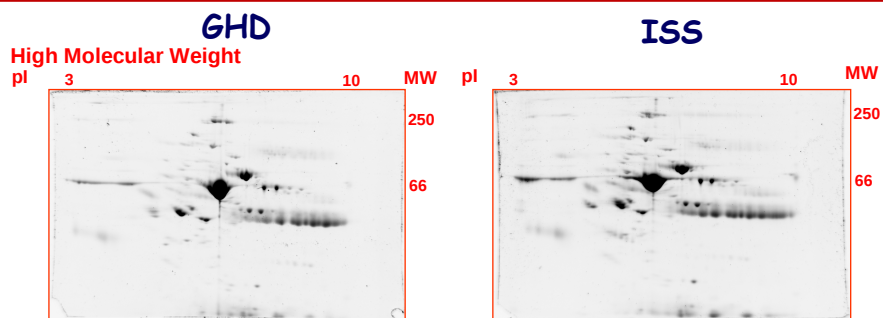
Proteomica pre- e post-terapia

◆ Aumentata espressione di Apo E e Apo L1 e ridotta espressione di amiloide A



◆ La terapia con rhGH influenza il metabolismo lipoproteico nei pazienti con ISS

SH Heo et al. Proteomics. 2013



n=3	GHD, girl 11,9 yrs	ISS, girl 12,2 yrs
# Spot	198	266
# Spot Assente	68	0
↑↓ Espressione (2-fold)	8	42



- ⇒ Recenti indicazioni alla terapia con rhGH
 - Small for Gestational Age (SGA)
 - Deficit di Short-Stature Homeobox Containig (SHOX)
- ⇒ Nuove prospettive
 - Idiopathic Short Stature (ISS)
- ⇒ Sicurezza terapeutica
 - Studio SAGhE: dati preliminari
- ⇒ Il Registro GH della Regione Piemonte
- ⇒ Il futuro
 - Farmacogenomica e medicina personalizzata
 - Studi di espressione
 - Farmacoproteomica
- ⇒ Take-home messages

Nuove indicazioni alla terapia con GH



◆ Esistono nuove indicazioni e valide prospettive per il futuro per il trattamento con ormone della crescita

◆ Molte cause di bassa statura rimangono tuttavia ancora "idiopatiche" e la ISS rappresenta una "grey zone" in cui i nostri test diagnostici non sono in grado di identificare una diagnosi eziologica e di conseguenza un trattamento adeguato

◆ I dati preliminari dello studio SAGhE mostrano che pz GH resistenti non devono ricevere più alti dosaggi di GH

◆ Il Registro GH della regione Piemonte rappresenta uno strumento valido dal punto di vista sia epidemiologico che di farmacovigilanza

◆ Approcci innovativi nel management della bassa statura sono rappresentati dalla farmacogenomica, dagli studi di espressione e dalla farmacoproteomica