

# 5<sup>th</sup> Joint Meeting on Adolescence Medicine

10<sup>th</sup> - 12<sup>th</sup> November 2011

Aula Consiliare e Sala dei Concerti, Palazzo de Nobili, Catanzaro (Italy)

**Commenting note 39 of AIFA  
(**A**genzia **I**taliana del **F**armaco)**

**V. De Sanctis**

**vdesanctis@libero.it**

Catanzaro ,10th November 2011- Time 23:22

# AIFA- Approved Indications

Determinazione 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270): modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009

## Età evolutiva

- **Bassa statura da deficit di GH**
- **Sindrome di Turner citologicamente accertata**
- **Soggetti prepuberi con sindrome di Prader Willi**
- **Deficit staturale nelle IRC**

## **Con autorizzazione Commissione Regionale**

- **SGA di età  $\geq$  4 anni**

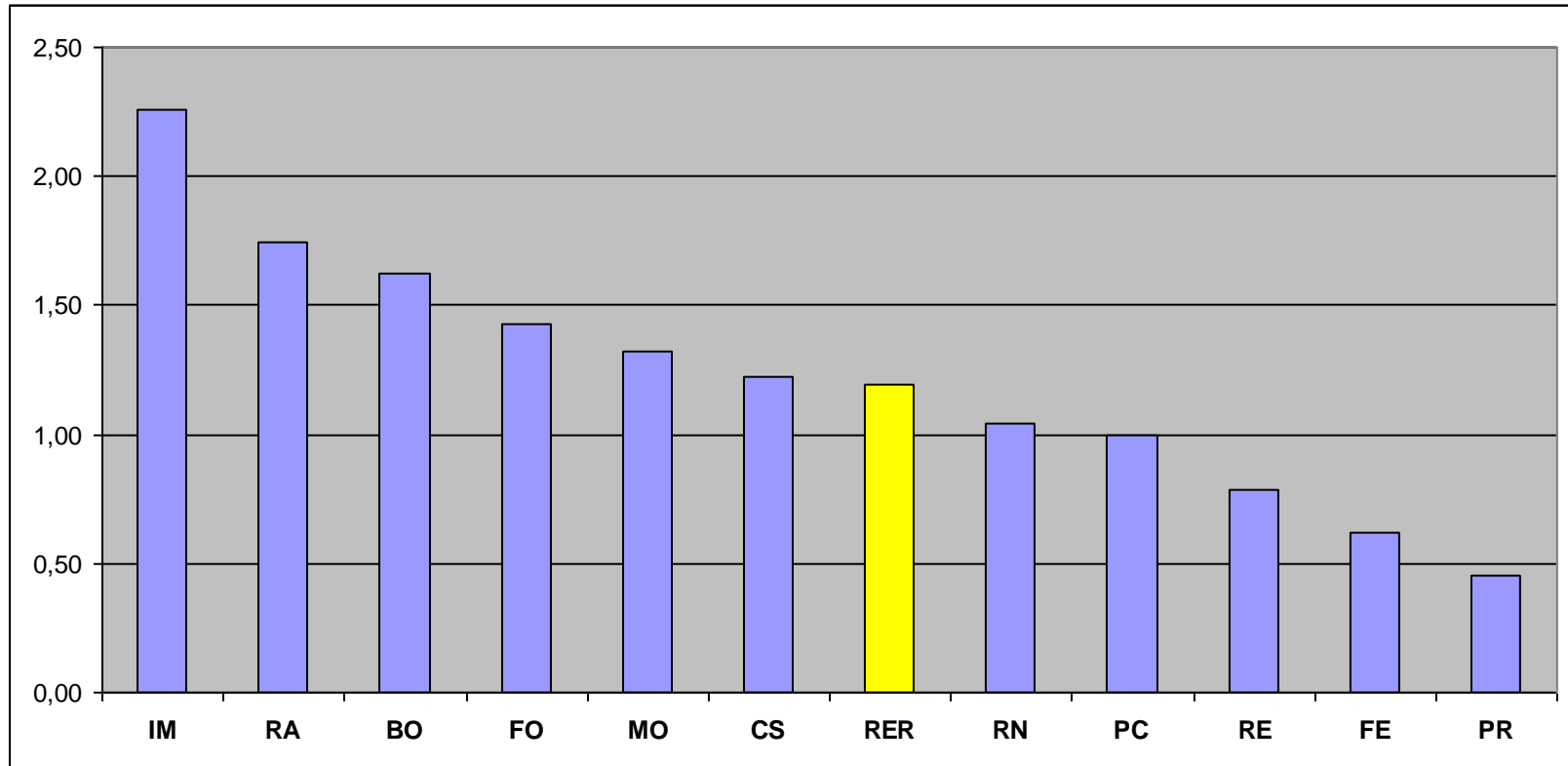
## Età di transizione

- **Soggetti con deficit di GH**

## Età adulta

# Prevalence of GH treatment in Emilia - Romagna Region

n° trattati per 1000 residenti nella fascia di età 0-19 anni



Fonte dei dati:

flusso informativo regionale Assistenza Farmaceutica in Erogazione Diretta (FED)

## Nota 39: Diagnosis of GH deficiency

- **Clinical and auxological parameters**
- **2 different provocative tests with GH peak  $<10 \mu\text{g/L}$**

**NO REFERENCES TO BMI AND PRIMING  
WITH SEX STEROIDS**

### FEW INFORMATION IN LITERATURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism  
2009;Vol. 94: 4875-4881

#### Effect of Body Mass Index on Peak Growth Hormone Response to Provocative Testing in Children with Short Stature

Takara L. Stanley, Lynne L. Levitsky, Steven K. Grinspoon and Madhusmita Misra

#### Conclusion

In children with short stature, BMI affects peak stimulated GH and should be considered when interpreting GH testing. Higher BMI SDS, even within the normal range, may lead to overdiagnosis of GH deficiency.

Which action in obese patients ?

### CONSENSUS GUIDELINES USING GHRH+ARG TEST IN DIAGNOSING GHD in ADULTS

BMI < 25 Kg/m<sup>2</sup>

BMI 25-30 Kg/m<sup>2</sup>

BMI ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>

PEAK GH cut-off levels (mg/L)

AACE  
2009

<11.0

<8.0

<4.0



# Sexual steroid priming

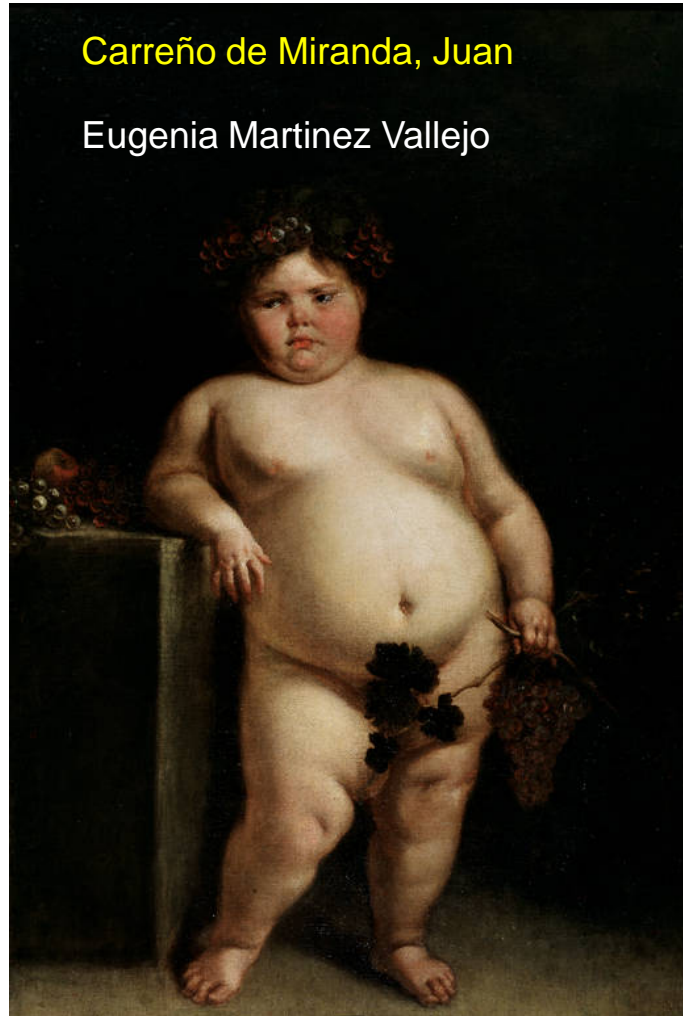
- Controversy regarding the use of sex steroids priming when testing for GHD persist
- Priming should be considered only in adolescents with pubertal delay – girls aged 11.5 – 12 years and boys 13 – 13.5 yr exhibiting no evidence of puberty or only initial signs

Lazar L. and Phillip M. – Horm Res Pediatr ,2010

# Prader-Willi syndrome

Carreño de Miranda, Juan

Eugenia Martinez Vallejo





## Prader-Willi syndrome

- **Geneticamente accertata**
- **Con BMI < 95° centile**
- **Con normale funzionalità respiratoria**
- **Non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno**

# WHEN TO REQUIRE GENETIC DIAGNOSIS ?



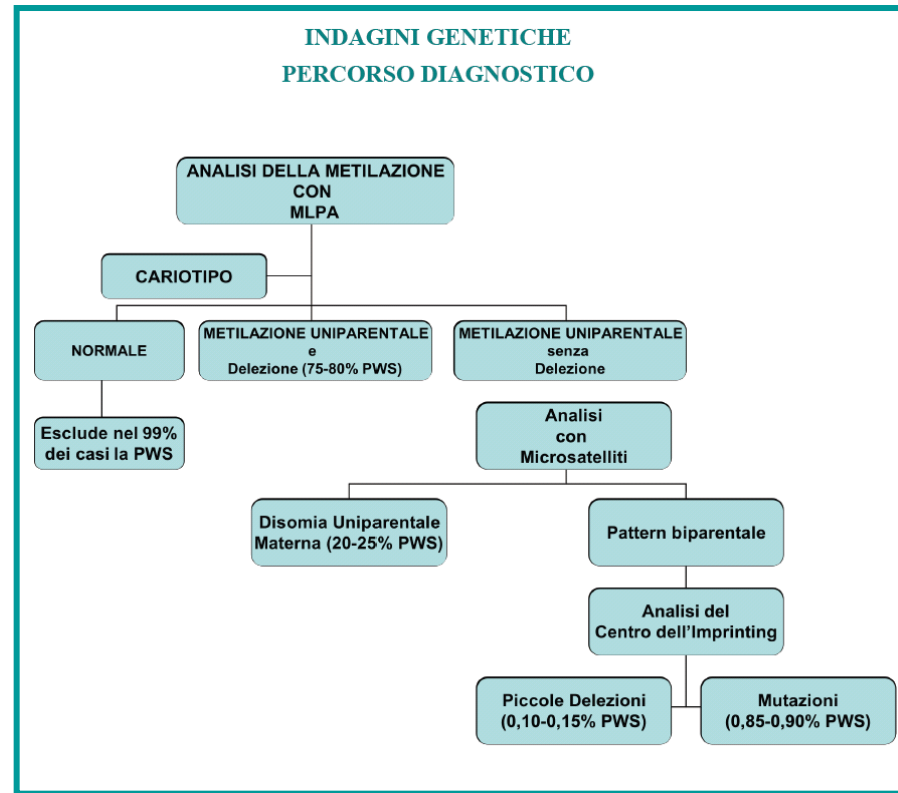
Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

**La sindrome di Prader-Willi**  
Raccomandazioni cliniche

## Indicazioni per l'invio alla diagnosi genetica (da Gunay-Aygun, 2001 modificata)

Epoca	Sintomi sufficienti
Nascita→ 2 anni	Ipotonia muscolare, Suzione ipovalida, crescita ponderale stentata. pianto flebile, criptorchidismo ( <i>nel maschio</i> )
2→6 anni	Ipotonia +Anamnesi positiva per suzione ipovalida, pianto flebile +Ritardo globale di sviluppo neuromotorio, criptorchidismo ( <i>nel maschio</i> ), bassa statura con accelerato incremento ponderale
6→12 anni	Anamnesi di ipotonia (che spesso persiste) e suzione debole +Ritardo globale di sviluppo psicomotorio +Iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale (se non controllata)
13 anni→ età adulta	Deficit cognitivo (solitamente ritardo mentale di grado lieve-moderato) + Iperfagia con obesità centrale (se non controllata) + Ipogonadismo e ritardo puberale + Disturbi comportamentali tipici ( <i>accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo</i> ) + anamnesi positiva per ipotonia, suzione ipovalida, pianto flebile

# WHICH KIND OF GENETIC TEST ?



## MS-MLPA\*

(Test di metilazione)

\* *Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis*

Cariotipo



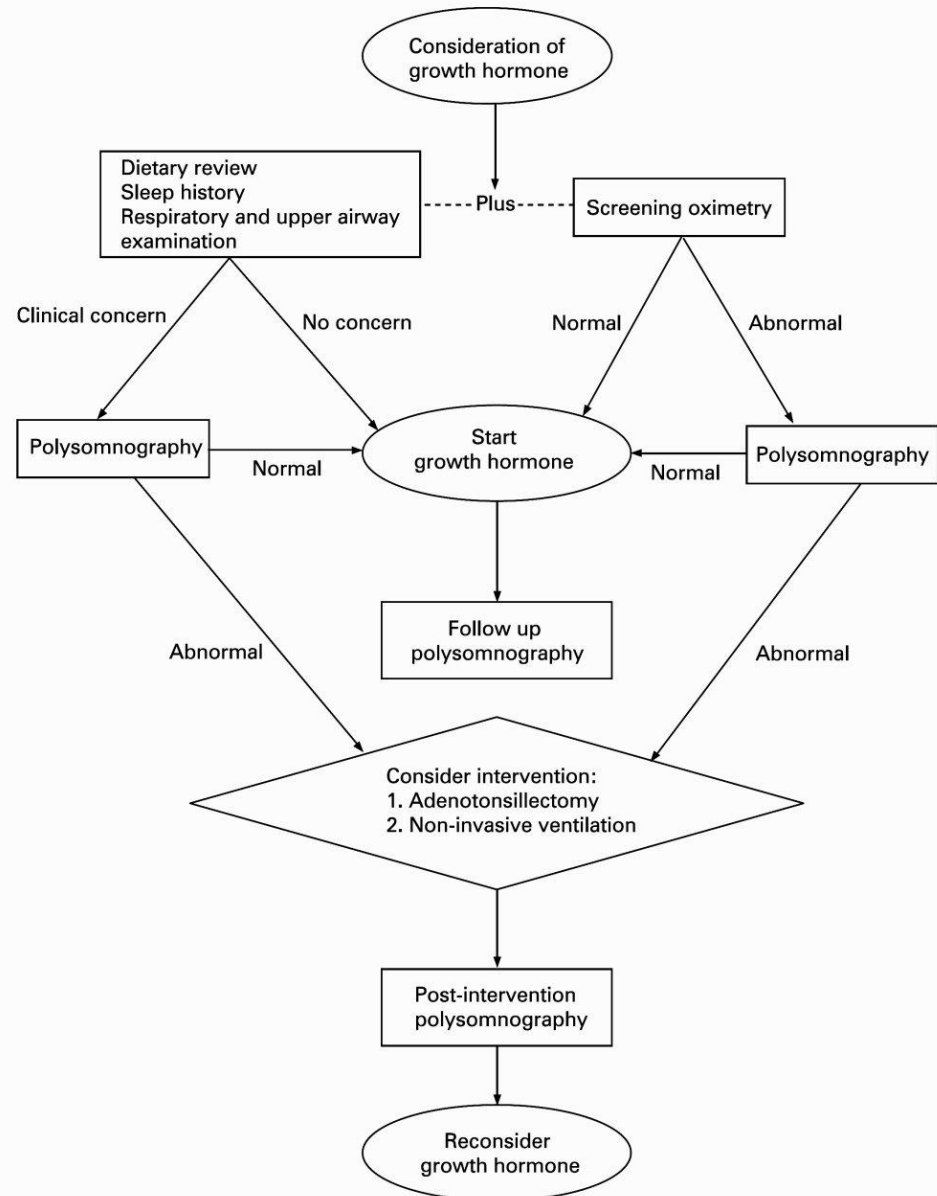
Rappresenta attualmente il test di scelta che conferma la diagnosi di PWS nel 99% dei casi. Il test permette di evidenziare l'assenza dell'allele paterno con un'analisi della metilazione, di misurare l'ampiezza della delezione (tipo I o II) e di escludere o sospettare disomie uniparentali materne o grandi delezioni del centro dell'imprinting.

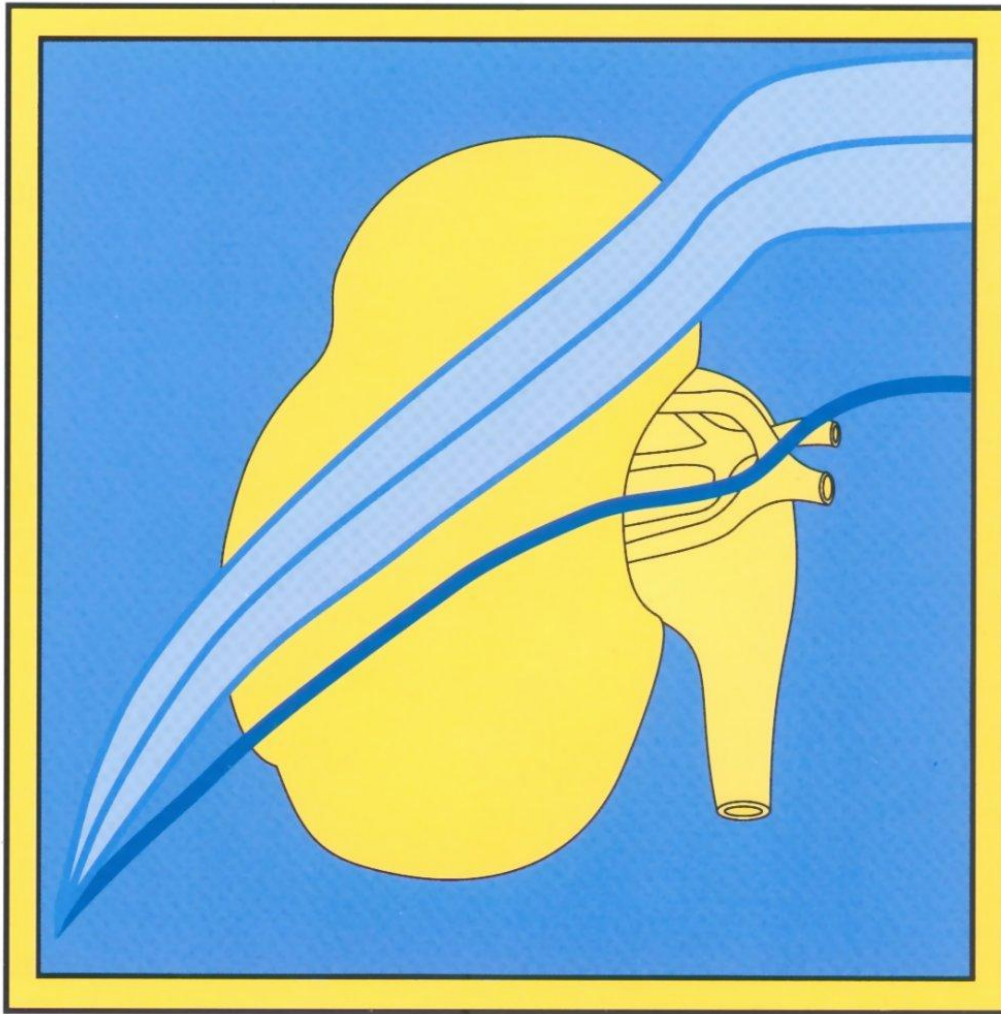


Si associa sempre all'esame precedente per documentare se è presente una traslocazione bilanciata che potrebbe avere il suo punto di rottura all'interno della regione critica PWS (15q11-q13). La presenza di tale traslocazione può modificare drasticamente i rischi di ricorrenza.

# Prader-Willi syndrome and Polysomnography

(Stafler P e Wallis C. Arch Dis Child, 2008)



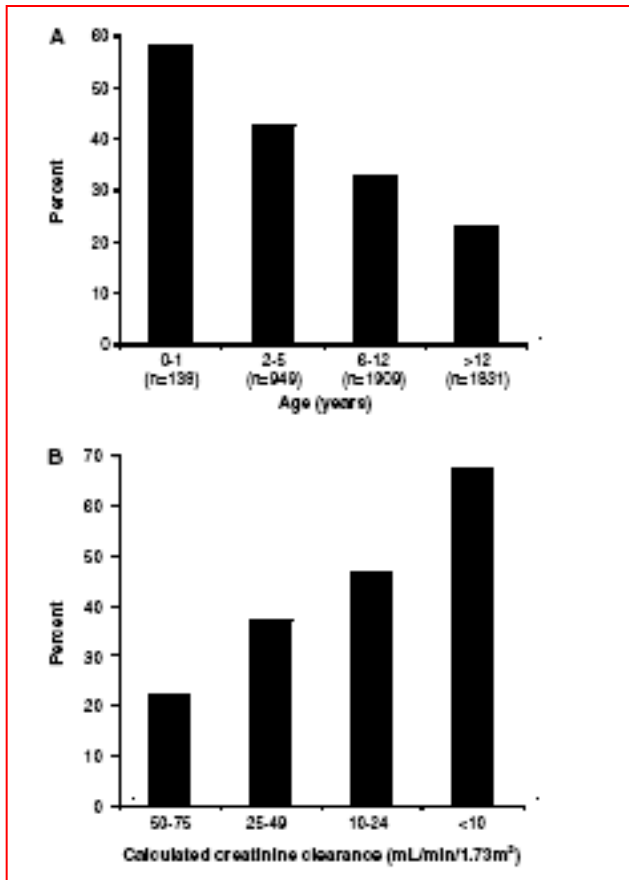


- **AIFA**

**Short stature  
in CRF**

**Is it enough for  
starting treatment  
with GH ?**

**Consider treatment in IRC when FGR < 75 ml/min/1.73 s.c.**  
(North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS))



NKF K/DOQI classification of the stages of CKD

Stage	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Description
1	≥90	Kidney damage and co-morbid conditions
2	60–89	Kidney damage with mild reduction of GFR
3	30–59	Moderate reduction of GFR
4	15–29	Severe reduction of GFR
5	<15 (or dialysis)	Kidney failure

GFR, glomerular filtration rate.

**Il 20% dei bambini con clearance della creatinina tra 50-75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> presenta una bassa statura**

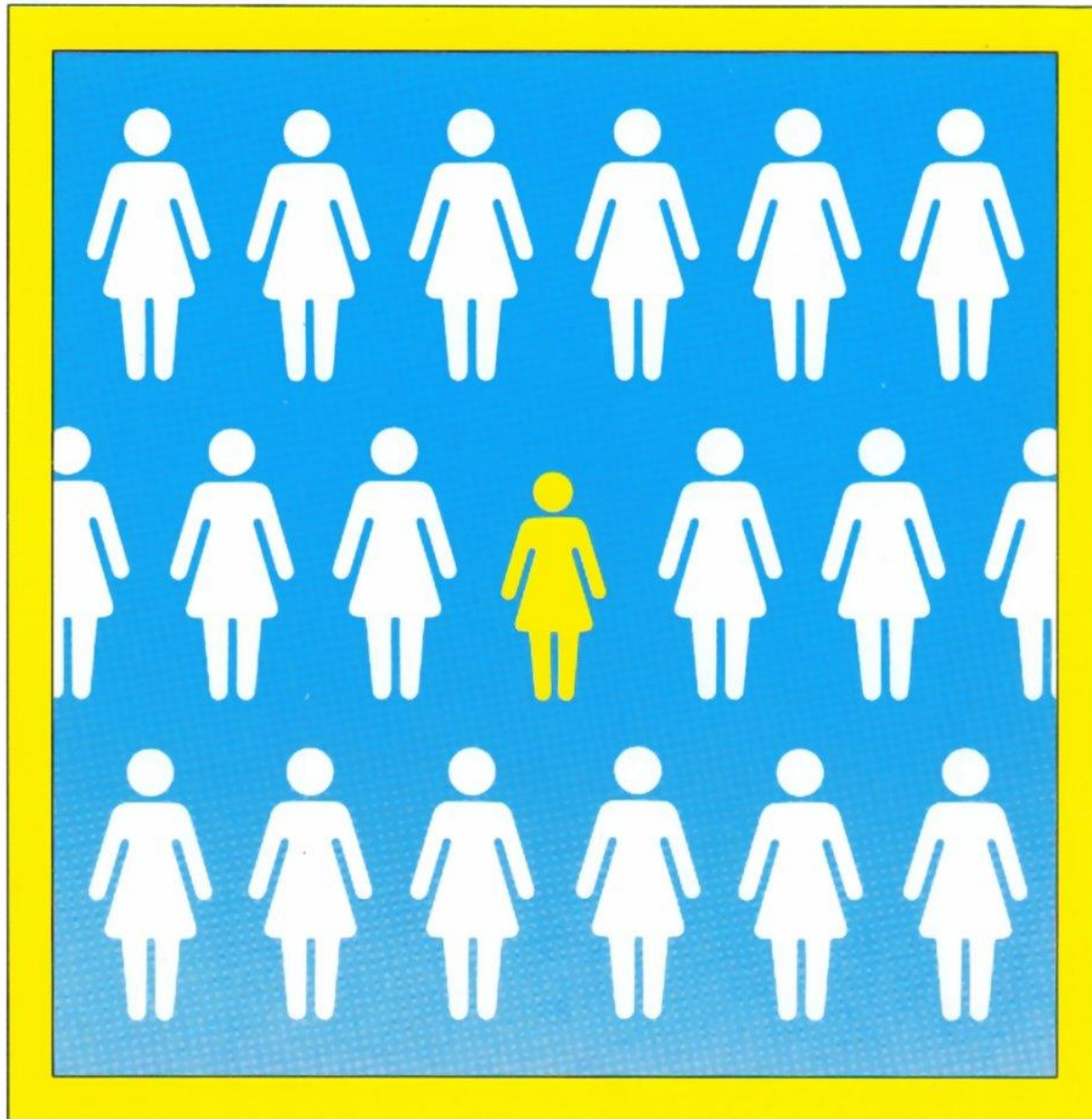
# Is it enough for starting GH treatment ?

## **NOTE**

- **Statura inferiore alle 2 DS**
- **VC staturale/anno < 25° centile**
- **Decanalizzazione della curva di crescita (> 0,5 DS/anno)**
- **Dopo correzione: acidosi, malnutrizione, perdita di sali, ipotiroidismo, osteodistrofia**
- **Ritardo età ossea  $\geq 2$  anni**
- **Non prima dei 12 mesi dal trapianto renale**



# Turner syndrome



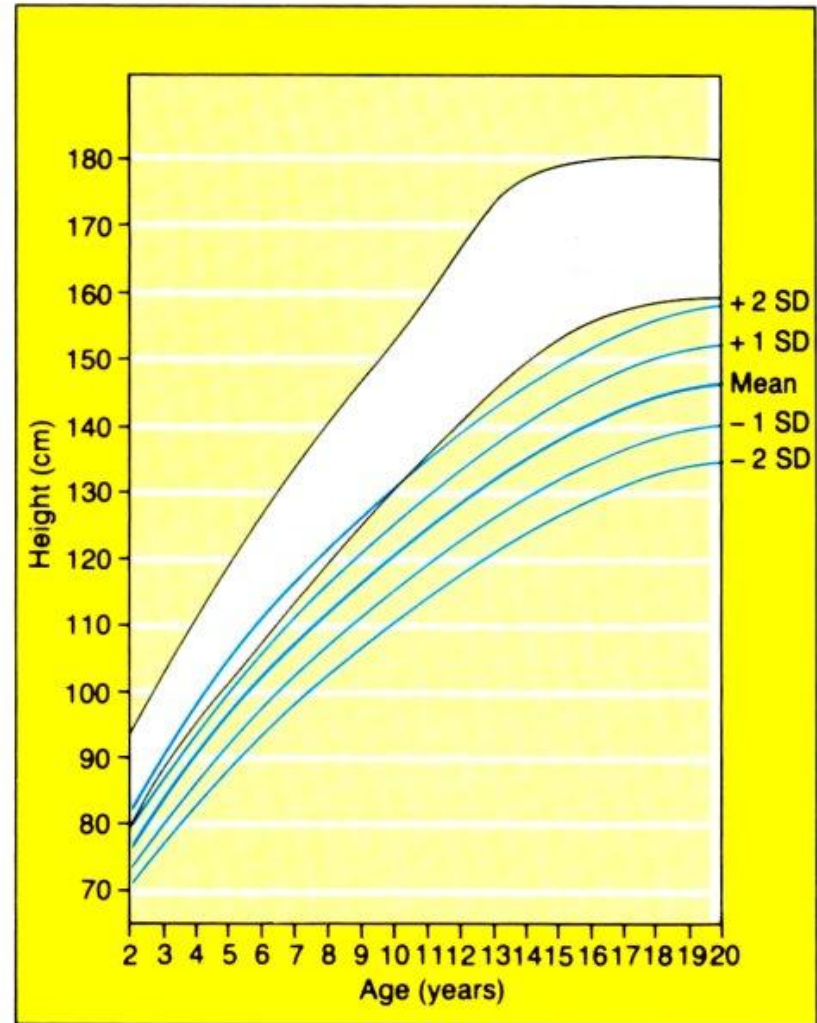
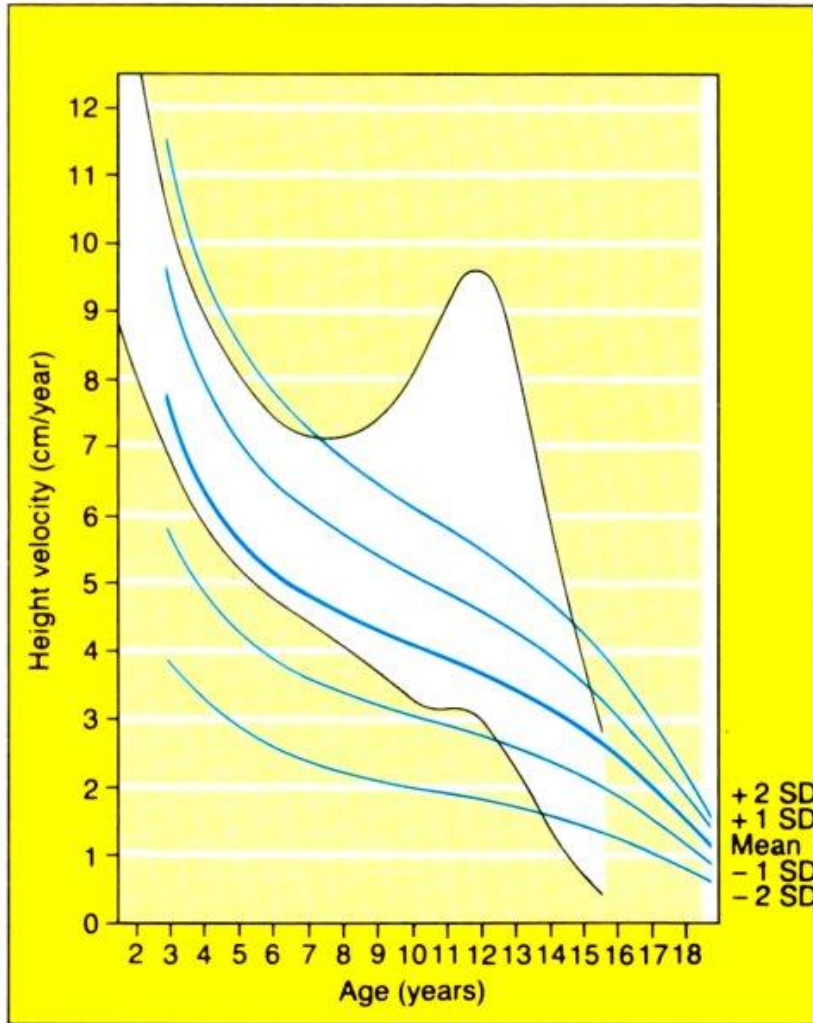


# Clinical features of Turner syndrome

## Features of Turner syndrome

- Ptosis
- Down-slanting palpebral fissures
- Epicanthal folds
- Low-set or malformed ears
- Hearing deficits
- Retrognathia
- High-arched palate
- Short and webbed neck
- Low posterior hairline
- Broad shield-like chest
- Hypoplastic nipples
- Left-sided cardiac anomalies (marked tortuosity or ectasia of the aortic arch, nonstenotic isolated bicuspid aortic valve, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome)
- Cubitus valgus
- Brachymetacarpia/brachymetatarsia
- Nail hypoplasia and hyperconvexity

# Note : Growth velocity/year < 25° centile



# Transition age patients





# Transition age patients

**Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:**

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
- panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rhGH:

- **risposta di GH  $<6$   $\mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica (ITT)**
- oppure**
- **risposta di GH  $<19$   $\mu\text{g/l}$  dopo test farmacologico con GHRH + arginina.**

# Transition age patients

## Which cut-off ?

### 1. ITT:

- Adult : GH response peak  $< 3$  (GHR/ESPE/LW/ESE/JES/ESA 2007)
- Adolescent : GH peak  $< 5$  (ESPE 2005)  
 $< 6.1$  (Eur J. of End. 2005-152, 589- 596).

### 2. GHRH + arginine

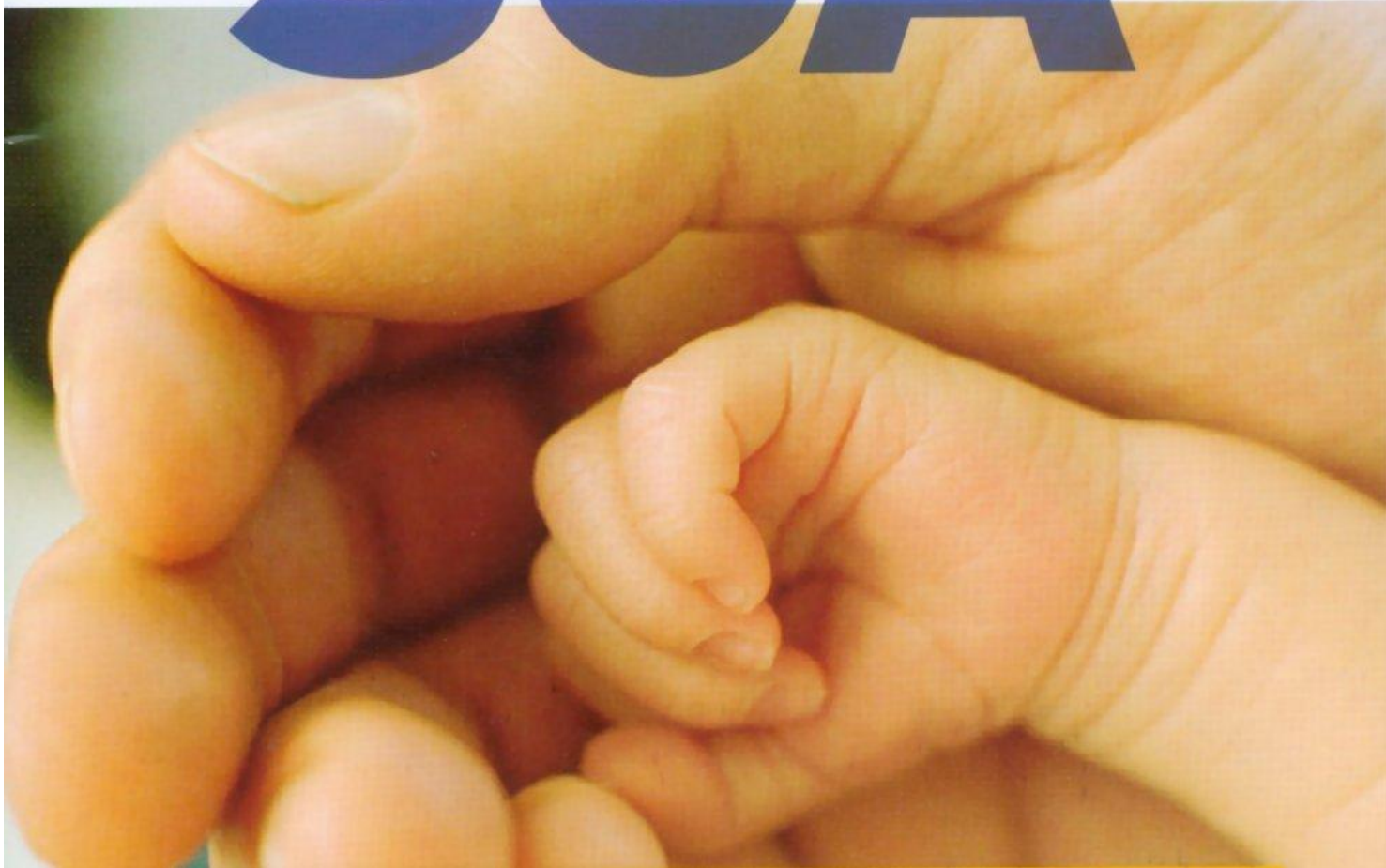
- ❖ 9 (NICE) - 11 mcg/l Adult \* (GHR/ESPE/LW/ESE/JES/ESA 2007 )
- ❖ 19 mcg/l Pediatric age ( AIFA - NOTA 39)
- ❖ 19 mcg/l Adolescent ( Eur J. Endocrinol 2007- 157, 701)

\*  $< 11$  for BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> ;  $< 8$  for BMI 25-30 ;  $< 4$  for BMI  $> 30$





# SGA



# THE DEFINITION

## SGA

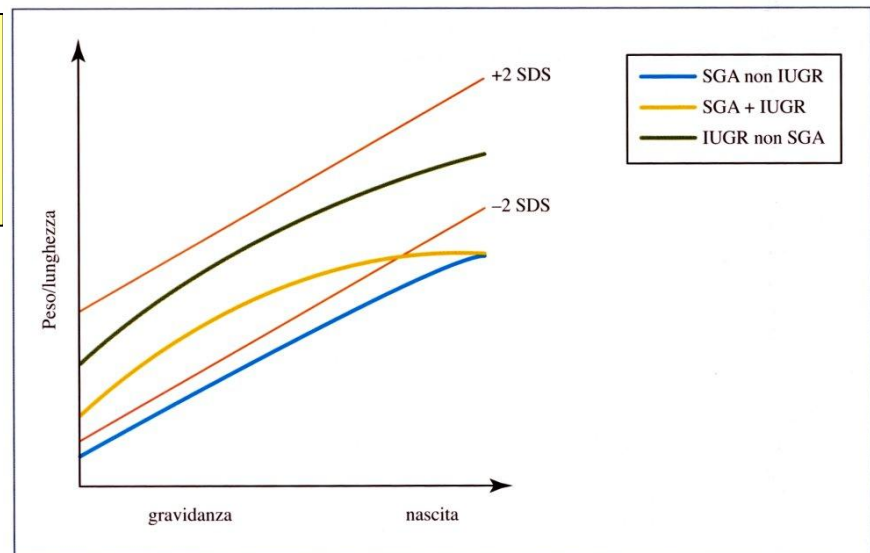
(Small for Gestational Age)

Presentano peso e/o lunghezza < al 3° percentile o alle - 2DS



## IUGR

La definizione è primariamente di tipo ostetrico, basata su valutazioni ecografiche seriate che consentono di evidenziare il ritardo o l'arresto di crescita e la sua epoca di comparsa

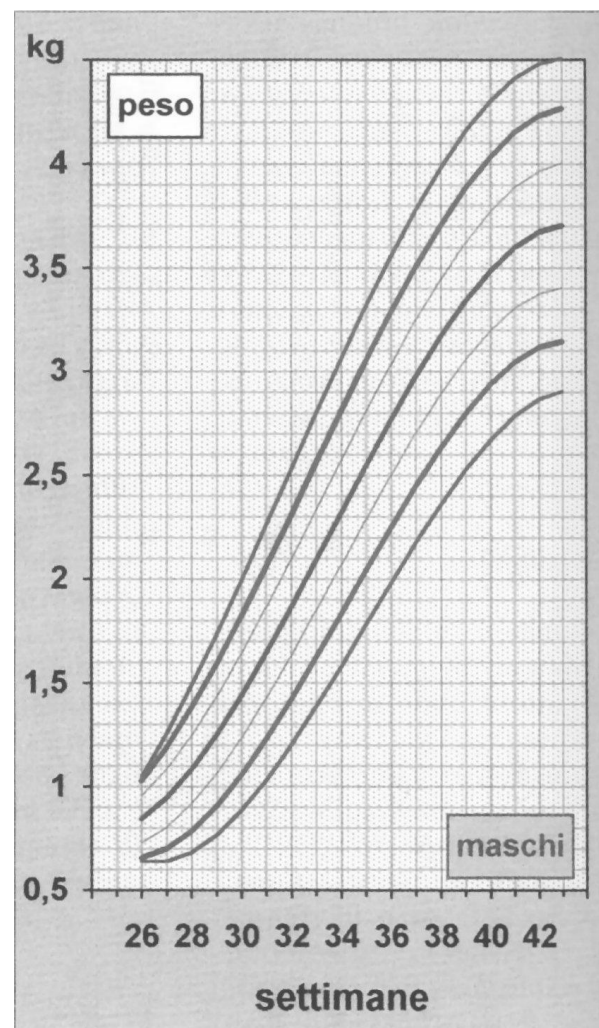
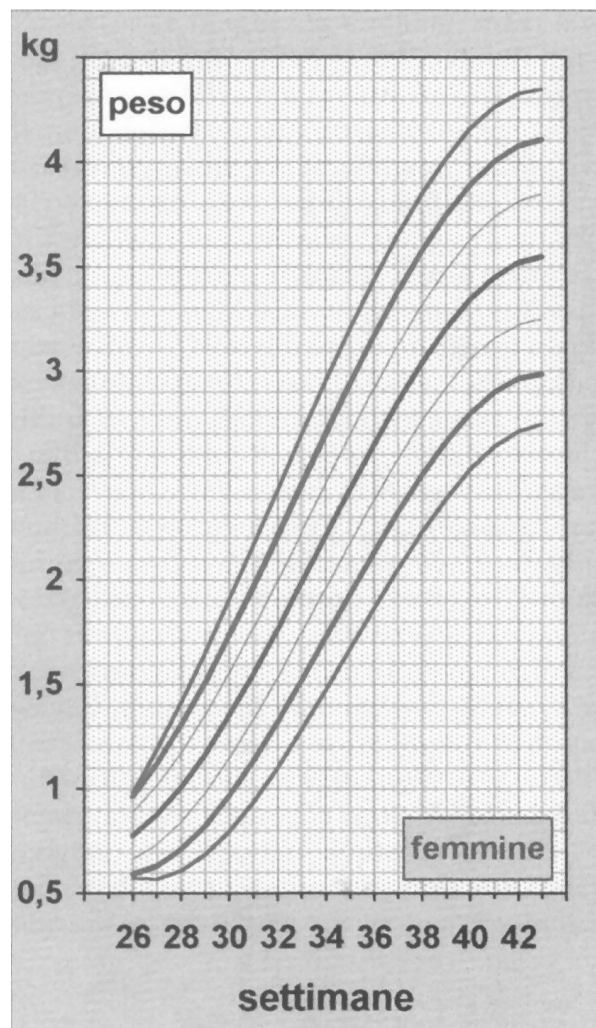


## Criteri di inclusione

- **Peso alla nascita uguale o inferiore a  $-2$  DS ( $< 3^{\circ}$  centile) per l'età gestazionale e comunque inferiore a 2,500 gr**
- **Standard di riferimento: tabelle di Gagliardi (Riv. Ital Pediatr. 1999; 25:159-169)**
- **Parto non gemellare**
- **Età cronologica  $\geq 4$  anni**
- **VC staturale  $< 50^{\circ}$  centile per età e sesso (non viene indicato il periodo di osservazione)**



# Tabelle di Gagliardi (Riv. Ital Pediatr. 1999)



→ (New Italian Growth Charts, Bertino et al. JPGN, 2010)

- **Autorizzazione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio della appropriatezza al trattamento con GH nella Regione di appartenenza**
- **L'autorizzazione è concessa per 2 anni**
- **Note: Per la RER 1 anno . Ogni 6 mesi bisognerà inviare la scheda di aggiornamento alla RER (vedi scheda di richiesta per il trattamento del soggetto SGA)**
- **L'autorizzazione può essere rinnovata ,dopo 1 anno di trattamento ,dalla Commissione Regionale dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti**

**Richiesta di trattamento per i soggetti SGA  
(nota AIFA n. 39 del 13.10.2009)  
residenti nella Regione Emilia-Romagna**

Ospedale/Università di \_\_\_\_\_  
 Centro autorizzato \_\_\_\_\_  
 Indirizzo \_\_\_\_\_  
 Telefono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_  
 e-mail \_\_\_\_\_  
 Medico richiedente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_  
 Data della richiesta \_\_\_\_\_  
 Cartella clinica del/della paziente \_\_\_\_\_ Iniziali del nome e cognome \_\_\_\_\_  
 Diagnosi \_\_\_\_\_  
 (\*) \_\_\_\_\_  
 Data di nascita: \_\_\_\_\_  
 Sesso: M  F   
 Settimane di gestazione \_\_\_\_\_ Peso nascita (Kg) \_\_\_\_\_ SDS \_\_\_\_\_  
 Lunghezza nascita (cm) \_\_\_\_\_ SDS \_\_\_\_\_ Circonferenza cranica nascita (cm) \_\_\_\_\_ SDS \_\_\_\_\_  
 Anni/Mesi \_\_\_\_\_ Caratteristiche auxologiche\*\* e sviluppo puberale  
 - statura in piedi (cm) \_\_\_\_\_ (SDS \_\_\_\_\_) statura da seduto (cm) \_\_\_\_\_  
 - peso (kg) \_\_\_\_\_  
 - BMI (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_ (percentile \_\_\_\_\_)  
 - peluria pubica \_\_\_\_\_ (secondo Tanner)  
 - sviluppo mammario \_\_\_\_\_ (secondo Tanner)  
 - volume testicolare (ml) \_\_\_\_\_  
 Velocità di crescita staturale nell'ultimo anno: cm \_\_\_\_\_ percentile \_\_\_\_\_

\* Peso alla nascita inferiore a -2SDS, in rapporto alle tabelle Gagliardi (Riv Ital Pediatr 1999; 25:159-169) e comunque inferiore a 2500 gr, che non hanno presentato un recupero della crescita (velocità di crescita inferiore al 50° centile durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni ed oltre.

\*\* Si consiglia l'utilizzo delle curve auxologiche di Cacciari et al. "Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr)". J Endocrinol Invest. 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.

**SCHEDA DI FOLLOW-UP PER SOGGETTI SGA**

Centro di riferimento: \_\_\_\_\_

Referente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_

Iniziali del Nome e Cognome del paziente \_\_\_\_\_ Data autorizzazione al trattamento \_\_\_\_\_

	pre trattamento	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi
Data attuale					
<b>Risultati della terapia con rhGH</b>					
▪ peso (kg)					
▪ statura in piedi (cm) SDS					
▪ BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
▪ peluria pubica (secondo Tanner)					
▪ sviluppo mammario (secondo Tanner)					
▪ volume testicolare (ml)					
▪ incremento staturale/anno in cm rispetto al pre-trattamento					
▪ valutazione ossea (anni/mesi)					
▪ glicemia/insulinemia (mg/dl) (μU/ml)					
▪ HbA1c					
▪ IGF - 1					
Altre terapie in corso					
<b>In terapia con rhGH</b>					
▪ nome commerciale					
▪ dosaggio giornaliero					
▪ numero somministrazioni settimanali					
Eventuali effetti collaterali secondari alla terapia con rhGH. <b>Nota:</b> In caso si verificano effetti collaterali, allegare la scheda di reazione avversa (ADR)					

■ **Controlli  
semestrali**

■ **Registrazione  
dati terapia**

■ **Valutazione  
parametri  
auxologici e di  
sviluppo puberale**

■ **Valutazione  
parametri  
biumorali di  
tolleranza**

■ **Dosaggio IGF1  
(auspicabile)**

**GRAZIE**



- Conoscenza accurata della EG
- Misurazione accurata alla nascita del peso, statura e circonferenza cranica
- L'associazione con il deficit di GH è rara
- Ev associazione con sindromi
- Ev associazione con patologie croniche

TABLE 1. GH use in short SGA children

	FDA-approved indication (2001)	EMA-approved indication (2003)
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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ )	70	35

EMA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; FDA, Food and Drug Administration.