

La scienza di iGRO

iGRO è uno strumento interattivo che può aiutare i medici a valutare gli esiti della crescita nei pazienti in trattamento con ormone della crescita (GH). Questo documento fornisce una panoramica delle nozioni e dei fondamenti scientifici alla base di iGRO.

1. Il concetto di previsione di crescita

La modifica nella velocità di crescita in altezza indotta dal trattamento con GH (la risposta di crescita) può variare considerevolmente nei bambini con disturbi della crescita; riflette l'ampia variabilità del grado di risposta al GH e dipende dalle caratteristiche del paziente al basale, oltre che dalla personale sensibilità alla terapia.¹ Se non si tiene conto di queste differenze, può capitare che alcuni pazienti ricevano una dose insufficiente o troppo elevata di ormone della crescita, o che non raggiungano l'obiettivo dell'altezza media dei genitori (MPH); inoltre, si corre il rischio di non rilevare eventuali patologie concomitanti o una scarsa compliance.²

Stabilire qual è la strategia di trattamento più efficace per il singolo paziente può rappresentare una sfida notevole per il medico nella pratica clinica quotidiana.¹ L'applicazione dei modelli di previsione della crescita può essere di supporto nel prendere una decisione.²

Terminologia essenziale

Algoritmo: descrizione matematica di variabili che correlano con la risposta di crescita.

Risposta: variazione di un parametro indotta dalla terapia; solitamente dipende dal dosaggio utilizzato e può essere quantificata in termini di curva dose-risposta.

Grado di risposta: la capacità innata che un individuo ha di crescere in risposta all'ormone della crescita. Viene valutato confrontando la risposta di crescita prevista di un/a bambino/a, in base alle sue caratteristiche biologiche, con l'effettiva risposta all'ormone della crescita. Una risposta di crescita inferiore a quella prevista indica che il paziente è meno reattivo all'ormone della crescita rispetto ad altri bambini di pari età e con le stesse caratteristiche biologiche.

Obiettivo dell'altezza media dei genitori: altezza prevista del bambino in base alla statura dei genitori. Il calcolo dell'altezza media dei genitori (MPH) fornisce una stima del potenziale genetico normale di un individuo e viene effettuato come segue:

punteggio di deviazione standard dell'altezza obiettivo (SDS) = $(\text{SDS altezza padre} + \text{SDS altezza madre}) / 1,61$

2. iGRO: lo strumento individualizzato per l'ottimizzazione della risposta di crescita

iGRO utilizza algoritmi di previsione della crescita basati su dati provenienti dal KIGS, il database internazionale di Pfizer relativo alla crescita (Pfizer International Growth Database), che è la più ampia banca dati al mondo sui bambini trattati con ormone della crescita.³⁻⁸ Il KIGS contiene dati sulla crescita di circa 83.000 bambini, raccolti in oltre 25 anni.² iGRO fornisce previsioni sulla crescita utilizzando dati normalmente raccolti nella pratica clinica di routine (**Tabella 1**). I modelli attualmente disponibili comprendono algoritmi per la crescita puberale e prepuberale nei bambini con deficit idiopatico di ormone della crescita (IGHD), sindrome di Turner e bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA). La validità di questi modelli è stata dimostrata in ampie coorti di pazienti e il razionale di iGRO trova riscontro nella letteratura scientifica.³⁻⁹ Per informazioni complete sui modelli iGRO e su come sono stati sviluppati e validati leggere quanto segue.

Tabella 1. Insieme di dati al basale e variabili aggiuntive obbligatorie per gli algoritmi di previsione della crescita di iGRO nel primo anno di terapia con GH.

Insieme minimo di variabili obbligatorie nel periodo prepuberale³⁻⁵

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • Data di nascita | • Altezza dei genitori |
| • Sesso | • Altezza |
| • Diagnosi primaria | • Peso |
| • Età gestazionale | • Età di inizio del trattamento |
| • Peso alla nascita | • Dose di GH |

Variabili aggiuntive obbligatorie nel periodo prepuberale

- | | |
|---|---|
| • Solo per bambini con IGHG (facoltativo) ³
– Picco massimo di GH | • Solo per le bambine con sindrome di Turner ^{4,7}
– Stato del trattamento con oxandrolone
– Numero di iniezioni settimanali |
|---|---|

Solo per le previsioni di crescita puberale totale^{6,7}

- Stato ed età di inizio della pubertà
- Età ossea all'inizio della pubertà
- Altezza all'inizio della pubertà
- Sesso

GH, ormone della crescita; IGHG, deficit idiopatico di ormone della crescita

3. Metodologia dello sviluppo dell'algoritmo

Per generare gli algoritmi di previsione della crescita sono stati utilizzati dati dei pazienti arruolati nel database KIGS. Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione per i pazienti:³⁻⁸

- Pazienti che hanno ricevuto 6-7 iniezioni a settimana di ormone della crescita ricombinante umano.
- IGHD: picco massimo di ormone della crescita inferiore a 10 µg/l (in almeno due test standard) e dimensioni adeguate alla nascita.
- Sindrome di Turner: diagnosi confermata dall'analisi del cariotipo.
- SGA: SDS del peso alla nascita per età gestazionale inferiore a -1,28, età gestazionale di almeno 30 settimane e picco massimo di ormone della crescita superiore a 5 µg/l.

Le caratteristiche dei pazienti i cui dati sono stati utilizzati nello sviluppo dei modelli possono essere reperiti nelle pubblicazioni originali.³⁻⁸ I pazienti sono stati considerati in pubertà se il volume medio dei testicoli era superiore a 3 ml, nei ragazzi, e se lo sviluppo del seno era pari o superiore allo stadio B2 (Tanner), nelle ragazze, o in caso di pubertà indotta farmacologicamente. I fattori di correlazione con la velocità di crescita in altezza, o il guadagno totale in altezza nella pubertà, sono stati individuati utilizzando la regressione lineare multipla.

3.1 IGHD

Crescita nei bambini in età prepuberale con IGHD

Gli algoritmi di previsione sono stati ottenuti utilizzando dati di 593 pazienti in età prepuberale con IGHD.³

Algoritmo di previsione per il primo anno secondo il KIGS

È stato osservato che picco di GH, età, peso corporeo e dose di GH all'inizio del trattamento, differenza tra SDS dell'altezza e SDS dell'altezza media dei genitori (MPH),

Tabella 2. Ordine di importanza dei fattori predittivi della velocità di crescita in altezza nei pazienti con IGHD il primo, secondo, terzo e quarto anno. Adattato da Ranke *et al.*³ con l'autorizzazione di The Endocrine Society. Autorizzazione ottenuta tramite il Copyright Clearance Center, Inc.

Parametro	Ordine di importanza				
	Primo anno: (n = 593)		Secondo anno (n = 573)	Terzo anno (n = 335)	Quarto anno (n = 180)
	+ Picco GH	- Picco GH			
Picco massimo di GH (ln µg/l)	1 (-ve)	-	-	-	-
Età all'inizio della terapia (anni)	2 (-ve)	2 (-ve)	3 (-ve)	3 (-ve)	4 (-ve)
Altezza - MPH (SDS)	3 (-ve)	1 (-ve)	-	-	-
Peso corporeo (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
Dose di GH (ln UI/kg/settimana)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Peso alla nascita (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	-	-	-
Velocità della crescita in altezza l'anno precedente (cm/anno)	-	-	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

GH, ormone della crescita; IGHD, deficit idiopatico di ormone della crescita; ln, logaritmo naturale; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita.

e peso alla nascita sono correlati in maniera indipendente con la velocità di crescita in altezza nel primo anno (**Tabella 2**). Il modello spiega il 61% della variabilità della risposta (deviazione standard [SD] dell'errore, 1,46 cm). Se si esclude il picco massimo di GH, il modello spiega ancora il 45% della variabilità della risposta (SD dell'errore, 1,72 cm).

Algoritmi di previsione per secondo, terzo e quarto anno secondo il KIGS

Il trattamento è stato protratto per 4 anni in almeno 180 pazienti. I dati di questi pazienti sono stati utilizzati per costruire gli algoritmi di previsione dal secondo al quarto anno. Età, dose di GH, peso corporeo all'inizio del periodo di crescita e velocità di crescita in altezza nell'anno precedente erano le variabili che correlavano con la velocità della crescita in altezza il secondo, terzo e quarto anno (**Tabella 2**). I modelli per secondo, terzo e quarto anno di trattamento spiegavano, rispettivamente, il 40%, il 37% e il 30% della variabilità nella risposta di crescita (SD dell'errore pari a 1,19 cm, 1,05 cm e 0,95 cm, rispettivamente).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra la crescita prevista e quella effettiva quando gli algoritmi sono stati validati utilizzando dati da tre coorti di pazienti con IGHD trattati con ormone della crescita, che comprendevano:

- 237 pazienti arruolati nel KIGS, i cui dati non sono però stati utilizzati per costruire gli algoritmi
- 33 pazienti di una clinica a Tübingen, in Germania
- 29 pazienti arruolati in OZGROW, il database nazionale australiano relativo alla crescita (Australian National Growth Database).

Questo modello di risposta a quattro anni ha dimostrato di fornire previsioni precise anche circa le prospettive di crescita dal quinto all'ottavo anno di trattamento con ormone della crescita in età prepuberale, in un sottoinsieme di pazienti inclusi nel KIGS (n = 48).

Crescita puberale totale nei bambini con IGHD

La crescita durante la pubertà rappresenta il 25% circa dell'altezza totale postnatale ed è maggiore nei bambini che nelle bambine.⁶ I dati per la costruzione degli algoritmi di previsione della crescita puberale totale sono stati ottenuti utilizzando dati di 303 pazienti (180 maschi, 123 femmine) con IGHD,⁶

tutti trattati con ormone della crescita per almeno 5 anni e per un minimo di 2 anni in età prepuberale e almeno 2 anni durante la pubertà. La crescita puberale totale è stata definita come la differenza (in cm) tra l'altezza all'inizio della pubertà e la statura in età quasi adulta.

Algoritmo di previsione della crescita puberale totale secondo il KIGS

Sessò, età all'inizio della pubertà, differenza tra SDS dell'altezza e SDS dell'altezza media dei genitori, e dose media di GH sono risultati essere correlati in maniera indipendente con la velocità di crescita in altezza durante la pubertà (**Tabella 3**). Il modello spiega il 70% della variabilità della risposta (SD dell'errore, 4,2 cm).

Tabella 3. Ordine di importanza dei fattori predittivi per la crescita puberale totale nei pazienti con IGHD. Adattato da Ranke *et al.*⁶ con l'autorizzazione di The Endocrine Society. Autorizzazione ottenuta tramite il Copyright Clearance Center, Inc.

Parametro	Ordine di importanza
Sesso maschile	1 (+ve)
Età all'inizio della pubertà (anni)	2 (-ve)
Altezza - MPH all'inizio della pubertà (SDS)	3 (-ve)
Dose media di GH (mg/Kg/die)	4 (+ve)

GH, ormone della crescita; IGHD, deficit idiopatico di ormone della crescita; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita.

Gli algoritmi sono stati validati in 36 pazienti dell'University Children's Hospital di Tübingen, in Germania. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra la crescita prevista e quella effettiva.

Crescita puberale totale nei pazienti con IGHD – aggiornata inserendo l'età ossea

Gli algoritmi di previsione della crescita, comprendenti l'età ossea come fattore predittivo indipendente, sono stati costruiti utilizzando dati ottenuti da 576 pazienti (355 maschi, 221 femmine) con IGHD,⁷ tutti trattati con ormone della crescita per almeno 5 anni in totale, e per un minimo di 2 anni prima dell'inizio della pubertà.

Algoritmo di previsione della crescita puberale totale secondo il KIGS

Età all'inizio della pubertà, ritardo dell'età ossea all'inizio della pubertà, differenza tra SDS dell'altezza e SDS dell'altezza media dei genitori all'inizio della pubertà, e dose media di GH durante la pubertà sono risultati essere fattori predittivi della crescita puberale totale (**Tabella 4**). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra gli adolescenti con o senza pubertà indotta/mantenuta. I parametri di risposta

per il primo anno di terapia con ormone della crescita nel periodo prepuberale sono risultati essere fattori predittivi per la crescita puberale totale. Il modello spiega il 66% e il 65% della variabilità di crescita puberale per i maschi e le femmine, rispettivamente (SD dell'errore, 4,5 cm e 3,8 cm).

Tabella 4. Ordine di importanza dei fattori predittivi per la crescita puberale totale nei pazienti con IGHD. Adattato da Ranke *et al.*⁷ riproduzione autorizzata. ©2011, Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Parametro	Ordine di importanza
Età all'inizio della pubertà (anni)	1 (-ve)
Ritardo dell'età ossea all'inizio della pubertà (anni)	2 (+ve)
Altezza - MPH all'inizio della pubertà (SDS)	3 (-ve)
Dose media di GH durante la pubertà (mg/Kg/die)	4 (+ve)

GH, ormone della crescita; IGHD, deficit idiopatico di ormone della crescita; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita.

Gli algoritmi sono stati validati in 63 pazienti con IGHD (44 maschi, 19 femmine) arruolati nel KIGS.

3.2 Sindrome di Turner

Crescita nelle bambine in età prepuberale con sindrome di Turner

Gli algoritmi di previsione sono stati costruiti utilizzando dati di 686 pazienti in età prepuberale con sindrome di Turner.⁴

Algoritmo di previsione per il primo anno secondo il KIGS

Dose di GH, età all'inizio del trattamento, SDS del peso corporeo, terapia con oxandrolone, differenza tra SDS dell'altezza e SDS dell'altezza media dei genitori, e numero delle iniezioni settimanali sono risultati essere correlati in maniera indipendente con la velocità di crescita in altezza durante il primo anno (**Tabella 5**). Questo modello spiega il 46% della variabilità della risposta (SD dell'errore, 1,26 cm).

Algoritmi di previsione per secondo, terzo e quarto anno secondo il KIGS

Il trattamento è stato protratto per almeno 4 anni in 294 pazienti. I dati di questi pazienti sono stati utilizzati per costruire gli algoritmi di previsione dal secondo al quarto anno. Velocità di crescita in altezza nell'anno precedente, dose di GH, età e SDS del peso all'inizio del relativo periodo di crescita e terapia con oxandrolone sono le variabili che hanno presentato una correlazione con la velocità della crescita in altezza dal secondo al quarto anno (**Tabella 5**). I modelli per il secondo, terzo e quarto anno di trattamento spiegavano, rispettivamente, il 32%, il 29% e il 30% della variabilità nella risposta di crescita (SD dell'errore pari a 1,09 cm, 0,99 cm e 1,01 cm rispettivamente).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra la crescita prevista e quella effettiva quando gli algoritmi sono stati validati utilizzando dati da due coorti di pazienti con Sindrome di Turner trattati con ormone della crescita, che

Tabella 5. Ordine di importanza dei fattori predittivi della velocità di crescita in altezza nei pazienti con sindrome di Turner il primo, secondo, terzo e quarto anno. Adattato da Ranke *et al.*⁴ con l'autorizzazione di The Endocrine Society. Autorizzazione ottenuta tramite il Copyright Clearance Center, Inc.

Parametro	Ordine di importanza			
	Primo anno: (n = 686)	Secondo anno (n = 681)	Terzo anno (n = 293)	Quarto anno (n = 291)
Dose di GH (ln UI/kg/ settimana)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Età all'inizio della terapia con GH (anni)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Peso corporeo (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Terapia con oxandrolone	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Altezza - MPH (SDS)	5 (-ve)	-	-	-
Numero di iniezioni settimanali	6 (+ve)	-	-	-
Velocità della crescita in altezza l'anno precedente (cm/anno)	-	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

GH, ormone della crescita; ln, logaritmo naturale; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita.

comprendevano:

- 76 pazienti arruolati nel KIGS ma i cui dati non sono stati utilizzati per costruire gli algoritmi
- 81 pazienti da una clinica di Tübingen, in Germania.

Crescita totale nelle bambine in età puberale con sindrome di Turner

I dati ottenuti da 419 pazienti con sindrome di Turner sono stati utilizzati per la costruzione degli algoritmi di previsione.⁷

Algoritmo di previsione della crescita puberale totale secondo il KIGS

Età all'inizio della pubertà, ritardo dell'età ossea all'inizio della pubertà, differenza tra SDS dell'altezza e SDS dell'altezza media dei genitori all'inizio della pubertà, e dose media di GH durante la pubertà sono risultati essere fattori predittivi della crescita puberale totale (Tabella 6). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i pazienti con pubertà indotta e spontanea. Questo modello spiega il 68% della variabilità della crescita in età puberale (SD dell'errore, 2,9 cm).

Tabella 6. Ordine di importanza dei fattori predittivi per la crescita puberale totale nei pazienti con sindrome di Turner. Adattato da Ranke *et al.*⁷ riproduzione autorizzata. ©2011, Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Parametro	Ordine di importanza
Età all'inizio della pubertà (anni)	1 (-ve)
Ritardo dell'età ossea all'inizio della pubertà (anni)	2 (+ve)
Altezza - MPH all'inizio della pubertà (SDS)	3 (-ve)
Dose media di GH durante la pubertà (mg/Kg/die)	4 (+ve)

GH, ormone della crescita; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita.

Gli algoritmi sono stati validati in 44 pazienti con sindrome di Turner arruolati nel KIGS.

3.3 SGA

Crescita nei bambini di bassa statura in età prepuberale, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

Gli algoritmi di previsione sono stati costruiti utilizzando dati di 613 pazienti in età prepuberale (408 maschi, 205 femmine) nati SGA.⁵

Algoritmo di previsione per il primo anno secondo il KIGS

Dose di GH, età di inizio, SDS del peso all'inizio e SDS dell'altezza media dei genitori sono risultati essere correlati in maniera indipendente con la velocità di crescita in altezza il primo anno (Tabella 7). Il modello spiega il 52% della variabilità della risposta (SD dell'errore, 1,3 cm).

Algoritmo di previsione per il secondo anno secondo il KIGS

I dati di 385 dei pazienti trattati longitudinalmente per 2 anni sono stati utilizzati per costruire due modelli di previsione per il secondo anno di trattamento. Il modello A si basa sugli stessi quattro fattori predittivi del modello per il primo anno, mentre il B è un modello a tre parametri che comprende la velocità di crescita in altezza nei precedenti anni di trattamento. Per il modello A, età all'inizio del trattamento, dose di GH, SDS del peso corporeo dopo un anno di terapia con ormone della crescita e SDS dell'altezza media dei genitori sono variabili che hanno una correlazione con la velocità di crescita in altezza del secondo anno (Tabella 7). Questo modello ha spiegato il 30% della variabilità nella risposta di crescita (SD dell'errore, 1,1 cm). Per il modello B, velocità di crescita in altezza durante il primo anno di trattamento, età all'inizio del trattamento e dose di GH sono correlate con la velocità di crescita in altezza il secondo anno (Tabella 7). Questo modello ha spiegato il 34% della variabilità nella risposta di crescita (SD dell'errore, 1,1 cm).

Tabella 7. Ordine di importanza dei fattori predittivi della velocità di crescita in altezza nei pazienti nati SGA il primo e il secondo anno. Adattato da Ranke *et al.*⁵ con l'autorizzazione di The Endocrine Society. Autorizzazione ottenuta tramite il Copyright Clearance Center, Inc.

Parametro	Ordine di importanza		
	Primo anno (n=613)	Secondo anno (n=385)	
		Modello A	Modello B
Età all'inizio del trattamento (anni)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
Dose di GH (mg/Kg/die)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Dose di GH (mg/Kg/die)	3 (+ve)	3 (+ve)	-
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	-
Velocità della crescita in altezza l'anno precedente (cm/anno)	-	-	1 (+ve)

GH, ormone della crescita; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; SGA, piccolo per età gestazionale; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita.

Gli algoritmi sono stati validati in un gruppo di pazienti (68 per il modello del primo anno e 43 per il modello del secondo anno) arruolati nel KIGS ma i cui dati non sono stati utilizzati per la costruzione degli algoritmi. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra la risposta di crescita prevista e quella effettiva.

Crescita puberale totale nei bambini di bassa statura nati SGA

Sono risultati idonei all'analisi 59 pazienti di bassa statura nati SGA (35 maschi, 24 femmine).⁷

Questi numeri erano troppo ridotti per sviluppare un algoritmo di previsione, ma le caratteristiche alle rilevazioni studiate sono risultate molto simili a quelle dei pazienti con IGHD. Inoltre, la crescita puberale totale osservata nei pazienti di bassa statura nati SGA ha dimostrato una correlazione elevata con quella prevista utilizzando i modelli per l'IGHD. Di conseguenza, i modelli dell'IGHD possono essere applicati agli adolescenti di bassa statura nati SGA.

Crescita totale nei pazienti di bassa statura nati SGA

Anche se sono già stati sviluppati modelli di previsione della crescita per i primi 2 anni di età prepuberale nei pazienti di bassa statura nati SGA,⁵ sono necessari modelli che consentano la previsione della crescita fino al raggiungimento dell'altezza finale. I dati ottenuti da 317 bambini di bassa statura nati SGA (72% maschi) sono stati utilizzati per costruire un nuovo modello di previsione per il terzo anno di età prepuberale.⁸

Algoritmo di previsione per il terzo anno secondo il KIGS

Velocità di crescita in altezza il primo anno, età all'inizio del trattamento, peso corporeo, MPH e dose di GH sono risultati essere correlati con la risposta di crescita durante il terzo anno di trattamento (**Tabella 8**). Questo modello spiega il 33% della variabilità della risposta (SD dell'errore, 1,0 cm).

Questo modello è stato validato utilizzando dati di 34 pazienti arruolati nel KIGS, ma i cui dati non sono stati utilizzati per la costruzione degli algoritmi.

Algoritmo di previsione per il quarto anno secondo il KIGS

Il trattamento è stato continuato per tutto il quarto anno in 182 pazienti (62% maschi), ma i numeri erano troppo ridotti per poter sviluppare un algoritmo di previsione per il quarto anno in età prepuberale sotto terapia con ormone della crescita. Tuttavia, il modello di previsione precedentemente sviluppato per il quarto anno, per bambini con IGHD, è stato applicato a questi pazienti nati SGA.^{3,8} Utilizzando questo modello, non è risultata esserci una differenza significativa tra la crescita prevista e quella effettiva, il che indica che può essere applicato a pazienti di bassa statura nati SGA.

Algoritmo della crescita puberale totale secondo il KIGS

59 pazienti nati SGA (35 maschi, 24 femmine) e che sono stati trattati per un totale di almeno 5 anni, e per almeno 2 anni prima dell'inizio della pubertà, sono stati inclusi nell'analisi della crescita puberale totale.⁸ I numeri erano troppo ridotti per poter sviluppare un algoritmo di previsione, tuttavia è stato utilizzato il modello precedentemente concepito per la crescita puberale totale nei bambini con IGHD. Utilizzando questo modello, non è risultata esserci una differenza significativa tra la crescita prevista e quella effettiva, il che indica che può essere applicato a pazienti di bassa statura nati SGA.

Tabella 8. Ordine di importanza dei fattori predittivi per la crescita il terzo anno in pazienti di bassa statura nati SGA. Adattato da Ranke *et al.*⁸ riproduzione autorizzata. ©2011, autorizzato da BioMed Central.

Parametro	Ordine di importanza
Velocità della crescita in altezza l'anno precedente (cm/anno)	1 (+ve)
Età all'inizio della terapia con GH (anni)	2 (-ve)
Peso all'inizio della terapia con GH (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
Dose di GH (mg/Kg/die)	5 (+ve)

GH, ormone della crescita; MPH, altezza media dei genitori; SDS, punteggio di deviazione standard; SGA, piccolo per l'età gestazionale; +ve, la variabile ha una correlazione positiva con la risposta di crescita; -ve, la variabile ha una correlazione negativa con la risposta di crescita

4. Bibliografia

1. 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.
2. Kaspers S, Ranke MB, Han D *et al.* Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11: 237–49.
3. 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
4. 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;85:4212–18.
5. 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.
6. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD *et al.* The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53
7. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
8. Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38
9. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE *et al.* Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.

