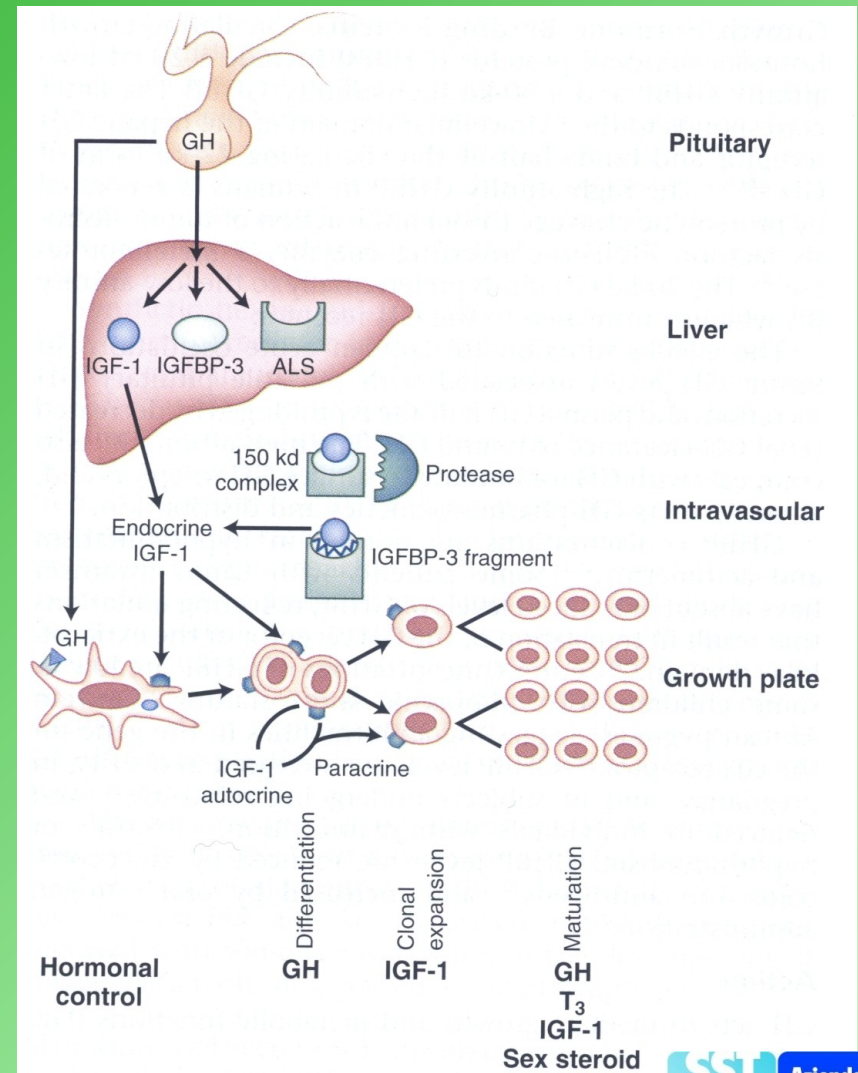
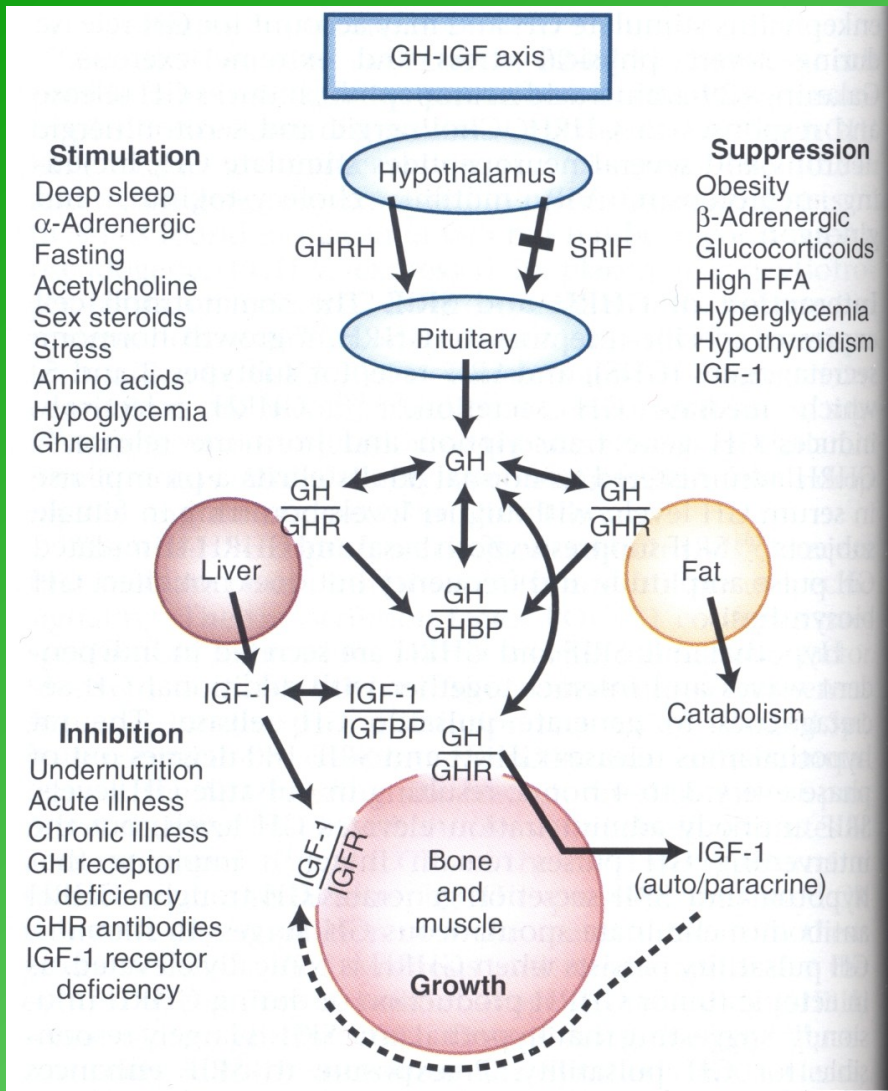


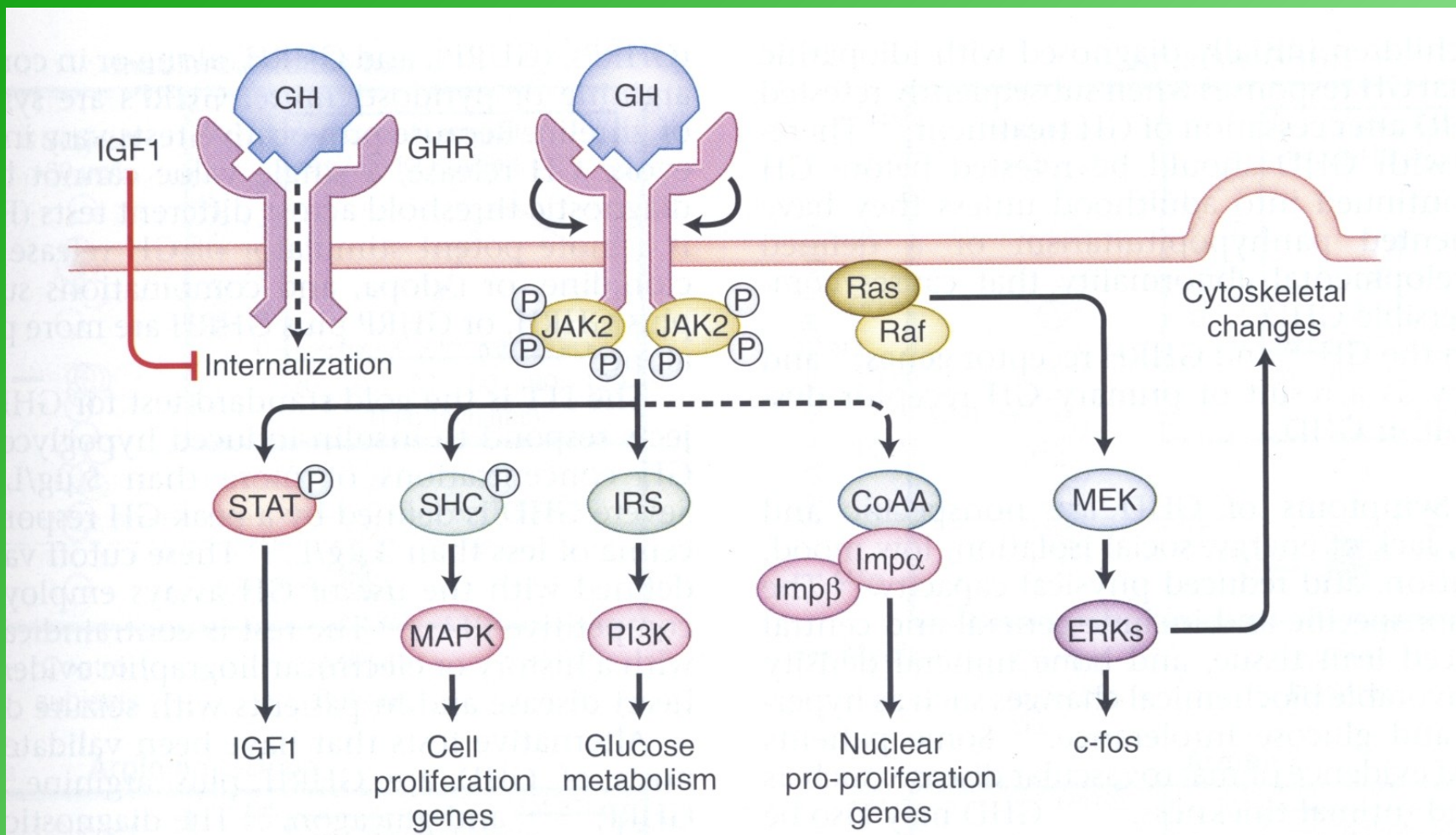
Patologia dell'asse ipotalamo- ipofisi-IGF-cartilagine

Luca Tafi
Azienda USL 8 Arezzo
UO Pediatria

Sistema complesso

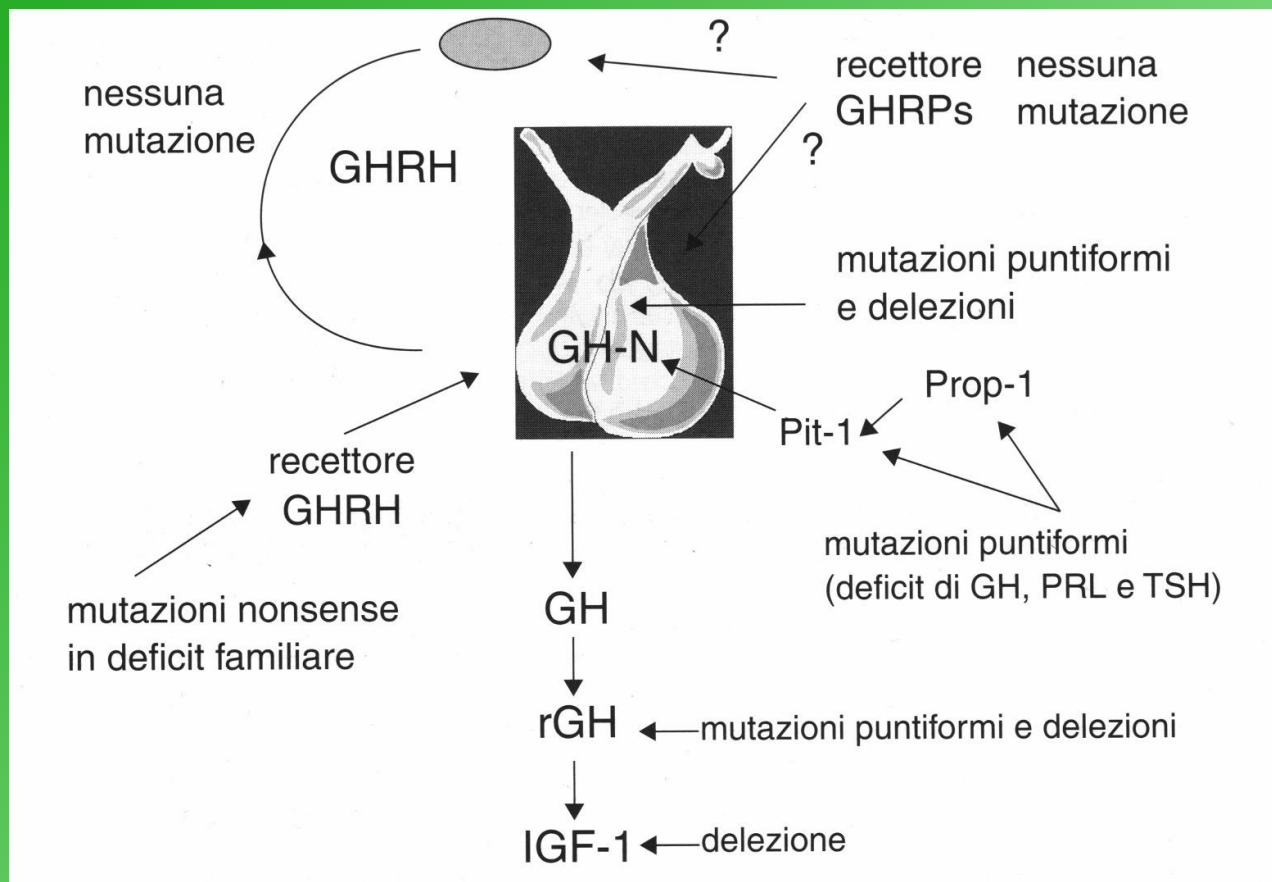


Azione del GH a livello cellulare



Alcuni geni coinvolti nel processo di crescita

- GH-1 (17)
- GHRH (20)
- GHRH-R (7)
- GH-R (5)
- IGF-1 (12)
- IGF-1R (15)
- Pit-1 (3)
- Prop-1 (5)



Definizione

Comprende situazioni patologiche caratterizzate da anomalie auxologiche, cliniche, biochimiche e metaboliche causate:

- 1) da ridotta secrezione e/o ridotta attività biologica del GH con conseguente riduzione della generazione di ormoni GH-dipendenti (comunemente definito deficit di GH)**
- 2) da ridotta secrezione e/o ridotta attività biologica di altri ormoni dell'asse o da alterazione di elementi dell'asse, GH indipendenti**

**In teoria ogni passo dell'asse può
essere compromesso**

**Nella pratica clinica la causa del
deficit funzionale di solito è a livello
ipotalamo-ipofisario: deficit di GH**

TABLE 8-3**Adult Somatotropin Deficiency**

Clinical Consequence	Effect of GH Replacement
Body Composition	
General and central adiposity	Decrease
Reduced lean mass	Increase
Reduced bone mass	Increase
Function	
Reduced exercise capacity	Improve
Muscle weakness	Increase
Impaired cardiac function	Improve
Hypohidrosis	Increase
Quality of Life	
Low mood	Improve
Fatigue	Improve
Low motivation	Improve
Reduced satisfaction	Improve
Cardiovascular Risk Profile	
Abnormal lipid profile	Improve
Insulin resistance	No change
Increased inflammatory markers	Decrease
Intimal media thickening	Decrease
Laboratory	
Blunted peak GH to stimulation (see Table 8-4)	Increase
Low IGF I	Increase
Hyperinsulinemia	Improve
High LDL- and low HDL-cholesterol	Improve

GH, growth hormone; HDL, high-density lipoprotein; IGF I, insulin-like growth factor I; LDL, low-density lipoprotein.

Quindi

**Il deficit di GH deve essere
ricercato, diagnosticato e
trattato ad ogni età**

Classificazione eziologica del deficit di GH

- ✓ **Deficit idiopatico**
- ✓ **Deficit di origine nota (organico)**

Deficit Idiopatico

- ✓ **Forma classica**
- ✓ **Disfunzione neurosecretoria**
- ✓ **Deficit transitorio**

Deficit da causa nota

- ✓ Cause genetiche
- ✓ Malformazioni encefaliche
- ✓ Sindromi complesse
- ✓ Infezioni prenatali
- ✓ GH bioinattivo
- ✓ Difetti funzionali (recettoriali)
- ✓ Neoplasie
- ✓ Altre cause

1. Deficit di GH

Permanente: compromissione funzionale irreversibile delle cellule ipofisarie secernenti GH

Transitorio: malattia celiaca, ipotiroidismo, ritardo costituzionale della crescita e della pubertà, deprivazione psicoaffettiva

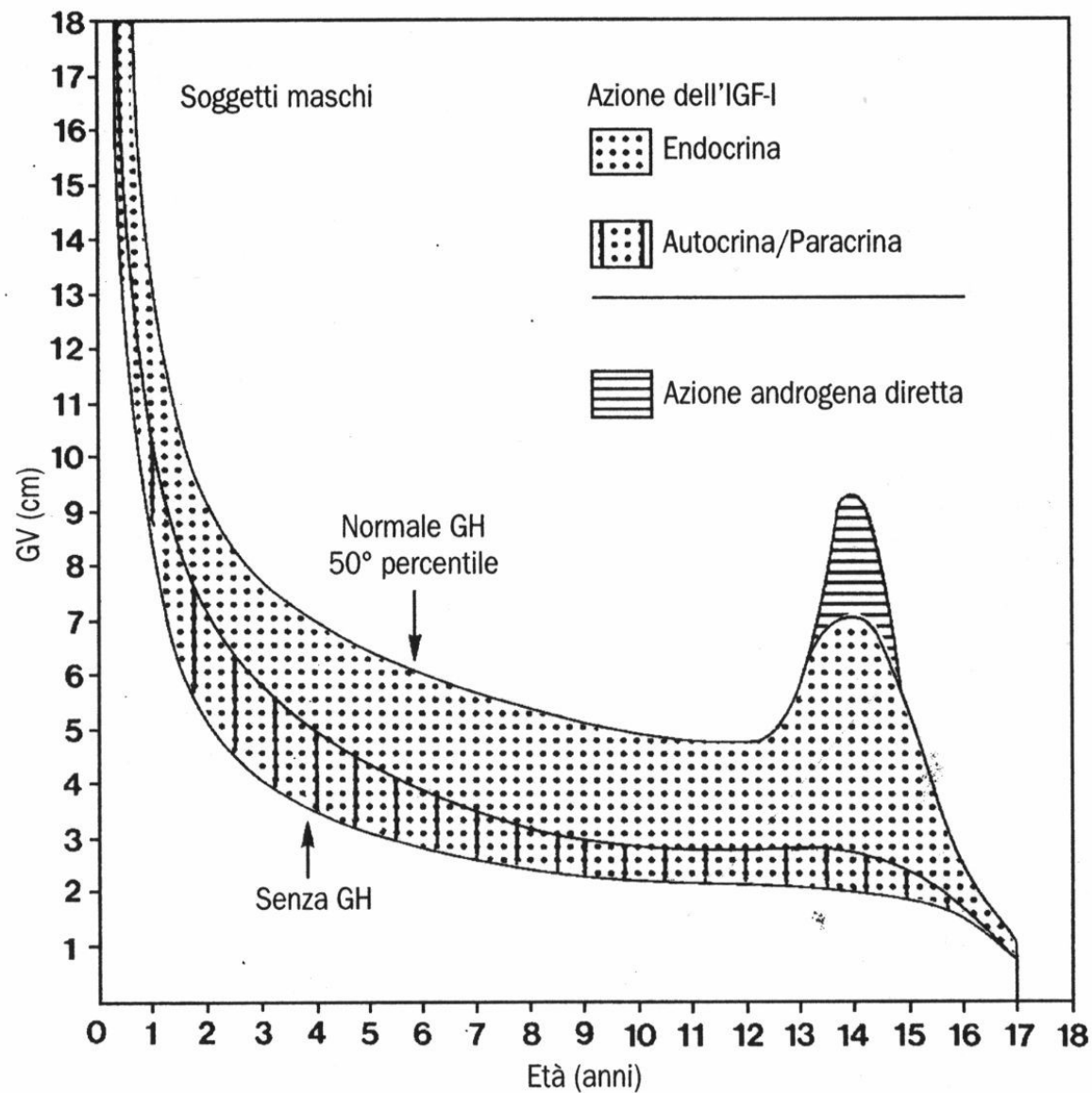
Isolato

Combinato: deficit di 2 o più ormoni ipofisari

**In questa sede ci
occuperemo del deficit
permanente e isolato**

Alcune caratteristiche del deficit di GH

- **determinato da varie cause**
- **richiede una terapia sostitutiva più precoce possibile**
- **la terapia sostitutiva ha anche effetti sistemici**
- **la massima risposta accrescitiva si ottiene nei primi due anni di terapia**



Quando sospettare un deficit di GH nel periodo accrescitivo

- ✓ Velocità di crescita staturale inferiore al 50° percentile per più di 1 anno
- ✓ Statura inferiore al range medio-parentale
- ✓ Maturazione scheletrica marcatamente ritardata (>-2 DS)
- ✓ Statura di uno o entrambi i genitori estremamente bassa ($<3^{\circ}$ percentile)
- ✓ Un parente di I° grado con deficit di Gh accertato

Quando sospettare un deficit di GH in adolescenza

- ✓ **Statura inferiore al range medio-parentale**
- ✓ **Inspiegabile aumento della massa grassa**
- ✓ **Inspiegabili affaticabilità e malessere**
- ✓ **Inspiegabile scarso rendimento scolastico**
- ✓ **Statura di uno o entrambi i genitori estremamente bassa (<3° percentile)**
- ✓ **Un parente di I° grado con deficit di GH accertato**

Gli esami di laboratorio e strumentali per la diagnosi di deficit di GH

- **test da stimolo farmacologico**
- **secrezione notturna integrata di GH**
- **maturazione scheletrica**
- **RMN ipofisi**

Alcuni casi particolari di deficit di GH

La disfunzione neurosecretoria

- ✓ ha caratteristiche cliniche tipiche del deficit isolato di GH
- ✓ test farmacologici normali
- ✓ ridotta secrezione integrata notturna di GH

Deficit isolato di GH di origine genetica

Nel 12,5% di tutti i casi di deficit isolato di GH sono state evidenziate delezioni o mutazioni che determinano 4 tipi di deficit

Deficit isolato di GH di origine genetica

tipo	trasmissione	caratteristiche	eziologia
IGHD IA	autosomica recessiva	deficit totale	delezioni GH-1
IGHD IB	autosomica recessiva	deficit parziale	mutazioni GH-1, GHRH-R
IGHD II	autosomica dominante	deficit parziale	mutazioni GH-1, GHRH-R
IGHD III	X-linked	deficit parziale ± ipogammaglobulinemia	

Deficit isolato di GH di origine genetica

- **IA:** presenta una immediata risposta alla terapia sostitutiva, spesso seguita da una riduzione della velocità di crescita per la comparsa di anticorpi antiGH
- **IB:** è il più frequente, dovuto essenzialmente a mutazioni del GHRH-R che determinano un recettore non funzionale
- **II:** tra le varie mutazioni, due sono missense (Arg77→Cys) e (Asp112 →Gly) e determinano un **GH biologicamente inattivo** con alta affinità per il recettore del GH

GH biologicamente inattivo

- **grave ritardo di crescita staturale**
- **livelli di GH basali e dopo stimolo farmacologico normali o elevati**
- **bassi livelli di IGF-1 basali**
- **marcato incremento dei livelli di IGF-1 dopo somministrazione di GH esogeno**

Insensibilità al GH

Primitiva (ereditaria o congenita)

- difetto del recettore del GH (Sindrome di Laron)
- difetto di trasmissione del segnale
- difetto di sintesi di IGF-1 (delezione del gene IGF-1)
- difetto di trasporto di IGF-1
- difetto del recettore di IGF-1

Secondaria (acquisita, talvolta transitoria)

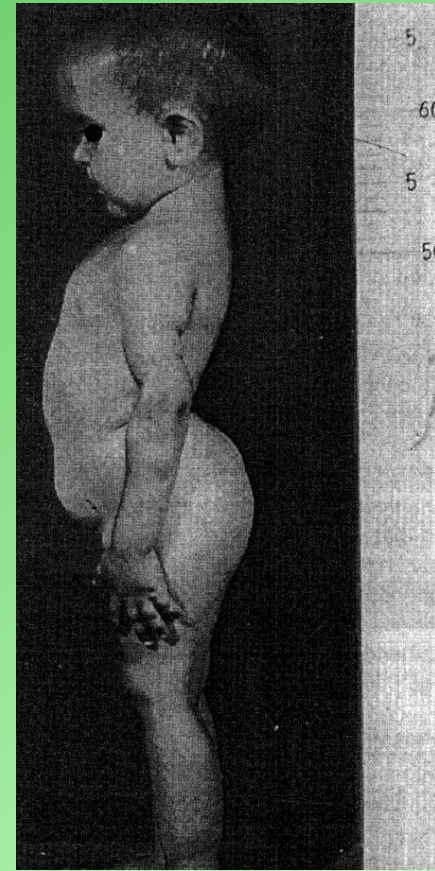
- Anticorpi circolanti inibenti l'azione del GH
- Anticorpi anti recettore GH

Sindrome di Laron

- alla nascita lunghezza variabile tra -5.2 DS e -2DS
- accrescimento staturale gravemente

compromesso fin dai primi anni di vita

- statura prepubere compresa tra -6 DS e -10 DS
- capelli radi
- testa relativamente grande rispetto alla statura, ma circonferenza cranica < alla norma



Terapia

- ✓ la terapia è sostitutiva con rGH 0.03-0.05 mg/kg/die, unica dose la sera
- ✓ nei casi di un difetto a valle del GH:
IGF-1 0,10-0,12 mg/kg bid

Grazie per l'attenzione