

FISIOPATOLOGIA del GH

L'ormone della crescita o ormone somatotropo (contrassegnato con le sigle **GH**, *growth hormone*, ormone dell'accrescimento, o **STH**, dall'inglese *somatotropic hormone*), è un ormone proteico composto da una sequenza di 191 amminoacidi (molecole aggregate in lunghe catene a formare le proteine) ed è secreto dal lobo anteriore dell'*ipofisi* (la c.d. *adenoipofisi*). L'ipofisi è una ghiandola endocrina situata alla base del cranio (nel cervello) posta sotto il diretto controllo dell'*ipotalamo* (zona dell'encefalo). La produzione di GH da parte dell'ipofisi è regolata dall'ipotalamo attraverso mediatori ad azione stimolatoria, quali il **GHRH** (Growth Hormone Releasing Hormone) ed inibitori, quali la **somatostatina** (Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone, GHR-IH) che determinano una secrezione pulsatile di tale ormone in seguito all'alternarsi di fasi di prevalenza stimolatoria del GHRH e di prevalenza inibitoria della somatostatina. Quando la somatostatina è più alta ed impedisce la secrezione di GH, il GHRH induce sintesi dell'ormone che viene prodotto e liberato nella fase in cui la somatostatina scende (il c.d. *feedback*). I picchi maggiori si riscontrano durante il sonno, in particolare con l'inizio del sonno. Tali picchi si riducono con l'età, al punto che la secrezione di GH nell'età media è circa il 15% di quella della pubertà. Oltre il sonno, altri stimoli alla secrezione di GH sono rappresentati dall'esercizio fisico, traumi, sepsi e stato nutrizionale.

Il GH agisce su specifici recettori cellulari inducendo sintesi proteica, lipolisi e antagonizzando l'azione insulinica. E', inoltre, in grado di determinare ritenzione di sodio, potassio e acqua. Gli effetti sull'accrescimento osseo sono il risultato di queste diverse azioni e della mediazione di fattori di crescita specifici, tra cui l'IGF-I (o somatomedina), sostanza prodotta essenzialmente dal fegato, che, tra l'altro, media gli effetti sull'accrescimento delle epifisi (zone di crescita dell'osso).

Il **DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA (GH)**, è una condizione clinica causata dalla carenza patologica dell'ormone della crescita e caratterizzata pertanto da un ridotto accrescimento staturale nei bambini e da un aumento di grasso corporeo e una riduzione della quota muscolare nell'adulto. Il deficit di ormone della crescita può presentarsi in forma assai variabile ed il quadro clinico è condizionato dalla gravità del deficit ormonale (isolato o associato a quello di altri ormoni ipofisari) e dall'età di insorgenza.

Deficit di GH nell'età evolutiva

La diagnosi di deficit di GH nel bambino prevede l'accertamento di una condizione di bassa statura. Questa può essere di origine genetica, tra cui rientrano condizioni fisiologiche, quali la statura familiare, oppure alterazioni genetiche di diversa natura. Esistono poi ritardi di crescita intrauterina legati ad anomalie congenite o a patologie materne in corso di gravidanza. Infine esistono forme di bassa statura di origine nutrizionale o ormonale. Tra queste ultime rientra il deficit di GH, caratterizzato anche da obesità e tendenza all'ipoglicemia. La carenza di tale ormone può essere congenita, con forme familiari di alterazioni della sintesi o della funzione del GH o del recettore per il GHRH, oppure di insensibilità dei tessuti periferici per difetti del recettore del GH o del segnale intracellulare. Esistono poi forme acquisite, dovute a traumi o danni del sistema nervoso centrale.

La diagnosi di deficit di ormone della crescita si basa pertanto su criteri auxologici (deficit staturale associato a ridotta velocità di crescita), clinici, ormonali (alterata risposta del GH ai test e farmacologici) ed eventualmente neuroradiologici (anomalie della regione ipotalamica-ipofisaria). Va sottolineato come la sola risposta insufficiente ai test di stimolo in presenza di normali reperti auxologici e clinici, non può essere considerata probante di deficit di GH.

In considerazione della pulsatilità della secrezione di GH, la diagnosi di deficit di tale ormone si effettua in base a test di stimolo, quali l'esercizio, l'ipoglicemia insulinica e l'arginina. In tali condizioni il GH solitamente aumenta oltre 7 µg/L. Nei casi di diagnosi di deficit di GH, la terapia sostitutiva si effettua con il GH ricombinante al dosaggio di 0,02-0,05 mg/Kg al giorno per via sottocutanea, verificando che la velocità di accrescimento sia intorno a 10 cm/anno.

Deficit di GH nell'età adulta

La carenza di ormone somatotropo nell'età adulta è in genere causata da danno ipotalamico o ipofisario, solitamente secondari a chirurgia ipofisaria, tumori, trattamento con radiazioni oppure è legato ad un deficit dell'età evolutiva.

I sintomi della carenza di GH nell'adulto sono: riduzione della massa magra, aumento della massa grassa soprattutto a livello viscerale, riduzione del contenuto minerale nell'osso e alterazioni della funzione cardiovascolare. La diagnosi si pone in seguito all'osservazione di una ridotta risposta del GH (<3 µg/L) agli stimoli provocativi, tra cui il più efficace sembra essere l'ipoglicemia insulinica.

Il trattamento si basa sulla somministrazione di GH alla dose di 0,15-0,3 mg/al giorno e il monitoraggio dei livelli di IGF-I plasmatici.

TERAPIA

Il GH attualmente è prodotto in laboratorio con tecniche di ingegneria genetica, allo scopo di ottenere quantità di ormone sufficienti per trattare tutti i pazienti affetti da nanismo ipofisario e di evitare malattie trasmissibili con materiale estratto da cadaveri. Infatti il GH, scoperto nel 1921 da Evans e ottenuto quasi puro nel 1944 da Evans e Li, fino al 1985 veniva estratto dal cervello di persone decedute. Studi seguenti hanno segnalato 50 casi di malattia di Creutzfeld-Jakob (il morbo della mucca pazza) dovuti alla trasmissione del virus presente nel tessuto cerebrale dove può rimanere latente per molti anni (circa 15 anni) ed essere così trasmesso a chi riceve l'ormone. Altri effetti connessi all'assunzione di ormone somatotropo non sono, ovviamente, risolvibili dalla produzione con bioingegneria e sono legati, in genere, ad un sovradosaggio, dovuto alle diverse risposte biologiche soggettive (individuali). Tra questi: l'acromegalia (ingrossamento delle ossa del massiccio facciale e delle mani); la ritenzione di acqua e di sale con comparsa di edemi e l'aumentata probabilità di diabete (sono le conseguenze più gravi).

La terapia con GH ha carattere sostitutivo. Il GH viene somministrato per via sottocutanea per garantire un rilascio dell'ormone graduale nelle 24 ore in modo da mimare quanto più possibile ciò che avviene fisiologicamente. Per questo motivo, la somministrazione viene fatta la sera in genere 30-60 minuti prima che il bambino o l'adulto vada a dormire in modo da mimare il rilascio di GH maggiore durante il sonno notturno. La somministrazione sottocutanea di GH risulta virtualmente indolore in quanto può essere praticata mediante l'utilizzo di sistemi dotati di aghi sottilissimi la cui lunghezza viene scelta in relazione allo spessore dello strato sottocutaneo del soggetto.

Le altre patologie in cui è previsto l'uso della terapia con ormone somatotropo sono:

La **SINDROME DI TURNER** è la sindrome genetica che si presenta nelle bambine a causa di anomalie legate ad un cromosoma sessuale, il cromosoma X, che può essere assente o presente in forma di mosaicismo. In alcuni casi l'espressione della sindrome è molto evidente ed i tratti somatici caratteristici ne permettono una diagnosi precoce. In altri casi i tratti sono più sfumati e la diagnosi viene posta solo più tardivamente, generalmente a causa del ritardo puberale (non compaiono le prime mestruazioni, il c.d. menarca). La sindrome è caratterizzata da amenorrea primaria, cioè mancanza della prima mestruazione, infantilismo sessuale, bassa statura, anomalie congenite multiple ed ovaie "a striscia", in individui con fenotipo (aspetto) femminile, portatori di un solo cromosoma X (*monosomia X*). Vi possono essere associate malformazioni cardiache, renali, aspetti somatici peculiari, ritardo mentale. La manifestazione clinica più frequente è comunque la bassa statura che in genere si attesta su 145 cm circa. Vi è l'indicazione al trattamento con ormone della crescita in base alla sola diagnosi genetica. In genere in epoca prepuberale vi è anche la necessità di somministrare estrogeni per favorire un corretto sviluppo sessuale.

La **SINDROME DI PRADER-WILLI** è una malattia genetica causata da un'alterazione del cromosoma 15 di origine paterna. Dalla nascita fino all'età di 2-3 anni, la sindrome è caratterizzata da ipotonia neonatale (riduzione del tono muscolare), difficoltà di alimentazione, ritardo psicomotorio e ipogenitalismo (riduzione dello sviluppo dei genitali nel maschio), mentre dai 3 anni in poi, si assiste ad un aumento incontrollato dell'appetito associato a ridotta sensazione di sazietà e a disturbi comportamentali: in pochi anni si instaura un'obesità di grado elevato che porta a gravi complicanze respiratorie, cardiovascolari e metaboliche. È stata ampiamente documentata l'utilità della terapia con ormone della crescita in questa sindrome, soprattutto nei casi in cui, grazie ad una diagnosi molto precoce, il trattamento venga iniziato prima che compaia l'obesità con le sue complicanze. In base a tali evidenze, il trattamento in fase prepuberale di tali soggetti è indicato sulla base della sola diagnosi confermata dalle indagini di biologia molecolare.

L'**INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (I.R.C.)**, in età pediatrica, comporta quasi sempre gravi disturbi dell'accrescimento. A seconda del grado di compromissione della funzione renale, l'iposomia (riduzione dell'accrescimento corporeo) può essere più o meno marcata ed accompagnata ad altri disturbi del metabolismo osseo. Nonostante le migliorate possibilità terapeutiche, quali la dialisi o il trapianto di rene non sempre viene ristabilita una corretta ripresa dei processi di accrescimento. Dopo i risultati dei primi studi sulla somministrazione di GH nei bambini con I.R.C., oggi tale patologia fa parte di quelle condizioni cliniche in cui l'uso della terapia con ormone della crescita è regolarmente previsto dalle nostre norme sanitarie.