

DEFICITUL IZOLAT DE HORMON DE CREȘTERE – CAUZĂ RARĂ, DAR TRATABILĂ DE HIPOSTATURĂ

Asist. Univ. Dr. Raluca Maria Vlad^{1,3}, Dr. Delia Irina Nicolaescu²,

Asist. Univ. Dr. Alice Ioana Albu^{2,3}

¹Clinica Pediatrie 3, Spitalul de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”,
București, România

²Clinica de Endocrinologie și Diabet, Spitalul Elias, București, România

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Deficitul de hormon de creștere este o cauză rară de statură joasă. Recunoașterea precoce a afecțiunii permite un tratament eficient, ducând la o talie finală cât mai apropiată de talia țintă genetică. Prezentăm cazul unui copil în vârstă de 1 an și 2 luni, internat în clinica noastră pentru evaluare staturo-ponderală. Pacienta fusese diagnosticată la vârsta de 1 an cu deficit de hormon de creștere într-o clinică de endocrinologie pediatrică și a fost îndrumată în clinica noastră pentru completarea investigațiilor și excluderea unei patologii structurale hipotalamo-hipofizare. Investigațiile efectuate au exclus alte cauze de statură joasă. Evaluarea imagistică a evidențiat hipotrofie adenohipofizară cu tijă hipofizară filiformă. Se îndrumă către clinica de endocrinologie, unde se inițiază tratament cu hormon de creștere cu evoluție favorabilă.

Cuvinte cheie: hormon de creștere, statură joasă, hipofiză

Abrevieri

DGH: deficit de hormon de creștere

IGF-1: insulin growth factor 1

IGFBP-3: insulin growth factor binding protein 3

IRM: imagistică prin rezonanță magnetică

GH: hormon de creștere

DS: deviații standard

IMC: indice de masă corporală

INTRODUCERE

Deficitul de hormon de creștere (DGH) este o afecțiune rară caracterizată de o secreție inadecvată de hormon de creștere (GH) de la nivelul adenohipofizei. Prevalența acestei afecțiuni variază în studii între 1/3-4.000 și 1/10.000 (1,2). DGH la copil poate fi prezent de la naștere (congenital) din cauza unor mutații genetice sau anomalii structurale de linie mediană, dobândit în timpul vieții în urma unor infecții, traumatisme, tumori, intervenții chirurgicale, iradiere sau idiopatic (3). Deficitul congenital sever de GH cu debut neonatal este o boală rară, dar cu potențial de a evolua cu glicemii amenințătoare de viață din prima săptămână. Abordarea

practică în ceea ce privește diagnosticul neonatal nu este susținută de prea multe dovezi în literatură (4). DGH poate fi izolat sau acompaniat de alte deficiente hipofizare (1,3).

Clinic, DGH se caracterizează prin retard al creșterii cu statură joasă și întârziere în maturare (3). Pe lângă hipoglicemie neonatală, alte manifestări precoce pot fi micropenis sau icter prelungit cu bilirubină conjugată. Deși talia la naștere este de obicei în limite normale, postnatal eșecul creșterii poate debuta devreme și poate fi profund, devenind evident din primele luni de viață (5). Orice nou-născut/sugar cu hipoglicemii severe sau simptomatice pentru care nu există o cauză evidentă necesită testarea GH-ului din sânge. Valori sub 20 ng/ml vor

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Raluca Maria Vlad, Str. Horia Măcelariu 2, bloc 22/1, scara A, ap. 7, sector 1, București

E-mail: ralu_neagoe@yahoo.com

fi sugestive pentru DGH în perioada neonatală (5,6). La copiii cu retard de creștere la care s-au exclus alte cauze, valori scăzute ale IGF-1 and IGFBP-3 sunt indicative pentru DGH, mai ales la valori sub -2DS. IGF-1 este folosit frecvent ca biomarker, deși valoarea lui se corelează slab cu obiectivele terapeutice finale în DGH. Testele de provocare pentru GH pot fi utilizate în diagnostic conform protocoalelor standardizate (5,7,8). Evaluarea prin rezonanță magnetică (IRM) a hipofizei este un element important în diagnostic. La pacienții cu DGH congenital, IRM-ul poate evidenția anomaliile structurale precum: hipoplazie pituitară, absența tijei pituitare sau ectopia hipofizei posterioare. Prezența celei din urmă confirmă diagnosticul și este predictivă pentru deficite hipofizare multiple (9,10). IRM de hipofiză este de asemenea util în a prezice evoluția sub tratament (11).

Copilul cu statură joasă este la risc de hărțuire, imaturitate socială și stimă de sine scăzută (12). La adult, consecințele sunt atât de ordin psihologic (stimă de sine scăzută, depresie, anxietate), cât și metabolice (alterarea compoziției corporale, osteoporoză, masă musculară scăzută, adipozitate viscerală crescută, rezistență la insulină, LDL-colesterol sau trigliceride crescute) (13,14).

La pacienții cu DGH, terapia cu GH este necesară precoce pentru promovarea creșterii în înălțime (15). Terapia cu somatropină umană recombinată ar trebui inițiată imediat ce a fost stabilit diagnosticul pentru a optimiza potențialul de creștere. Principalele obiective ale terapiei sunt: normalizarea taliei în copilărie și atingerea potențialului normal de creștere în înălțime în perioada de adult. Somatropina se administrează în injecții subcutanate zilnice, în doză de 25–50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$, dozele fiind adaptate în funcție de evoluția clinică și nivelul IGF-1. Tratamentul se întrerupe în perioada de tranziție, când pacientul va fi evaluat pentru a se stabili necesitatea continuării terapiei în perioada de adult (6,13,16).

Deși, conform protocolului actual în România, se recomandă ca tratamentul să fie inițiat în general după vârsta de 3 ani, în cazuri selecționate de DGH sever congenital, întârzierea inițierii tratamentului cu GH până la vârsta recomandată poate conduce la un deficit statural sever, dificil de recuperat ulterior și cu posibile consecințe psihologice la un copil, cu un important decalaj în dezvoltare comparativ cu ceilalți copii.

PREZENTARE DE CAZ

Copil de sex feminin, în vârstă de 1 an și 2 luni, se internează în Clinica Pediatrie 3 a Spitalului

„Grigore Alexandrescu“ pentru completarea investigațiilor pentru hipotrofie staturo-ponderală. Din antecedentele patologice reținem că la vârsta de 1 an a fost diagnosticată cu deficit izolat de hormon de creștere în Clinica de Endocrinologie și Diabet a Spitalului Elias. Din antecedentele heredocolaterale reținem sora cu deficit izolat de GH aflată în tratament cu hormon de creștere de la vârsta de 4 ani, cu răspuns bun la tratament și mama cu statură joasă severă (-3,3 DS). Copilul este în plasament de la vârsta de 3 săptămâni, având suport nutrițional și afectiv corespunzător.

Clinic la internare, prezintă stare generală bună, facies infantil (fig. 1), statură joasă severă talie = 62 cm (-5,6 DS), greutate = 6.000 g, IMC = 15,6 kg/m^2 (pc10-25), tegumente discret palide, fără erupții, țesut adipos bine reprezentat preponderent troncular, echilibrată cardio-respirator, abdomen suplu, depresibil, mobil cu respirația, tranzit intestinal normal, micțiuni fiziologice, organe genitale externe de aspect normal, Tanner 1, fără sindrom poliuro-polidipsic, fontanela anterioară 2/1 cm normotensivă, dezvoltare psihomotorie conform vârstei cronologice.



FIGURA 1. Aspectul fenotipic al pacientei (facies infantil, țesut subcutanat predominant troncular)

Paraclinic, se evidențiază ușoară anemie hipocromă microcitară hiposideremică ($\text{Hb}=10,4\text{g}/\text{dl}$; $\text{Fe seric}=31\text{ }\mu\text{g}/\text{dl}$), fără sindrom inflamator, hipercolesterolemie ușoară, fără sindrom biologic de malabsorbție, anticorpi anti transglutaminază tisulară (tTG) IgA 1.40 U/ml (0 – 10 U/ml) normali, testul sudorii = 56 mmol/l NaCl (valori normale), panel alergeni alimentari în limite normale. Evaluarea axului hipotalamohipofizar nu a evidențiat alte deficite hipofizare. Investigațiile de laborator sunt redată în tabelul 1.

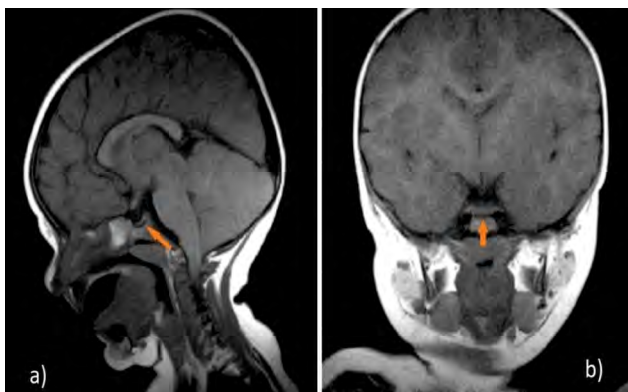
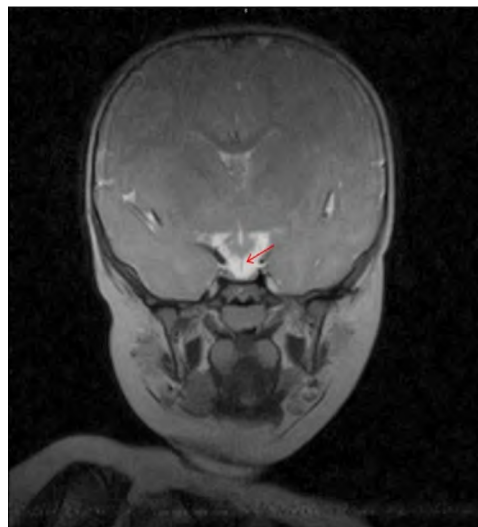
TABELUL 1. Investigațiile de laborator ale pacientei

Laborator		Valori normale
Proteine totale (g/dl)	6,6	5,5-7,5
Colesterol total (mg/dl)	222	140-200
Calciu total (mg/dl)	10,10	8,4-10,2
25-OH Vitamina D (ng/ml)	48,10	30-70
Cortizol (ng/ml)	201	54,94-287,56
GH (ng/ml)	0,05	0 – 8
IGF-1 (ng/ml)	15	55,00 – 327
TSH (uIU/ml)	5,02	0,7 – 5,97
freeT4 (ng/ml)	59,20	49,866 – 123,039
Prolactina (ng/ml)	35,75	5-35

Radiografia de mână nondominantă (Fig. 2) a evidențiat vârsta osoasă întârziată cu aproximativ 9 luni (conform atlasului Greulich-Pyle).

**FIGURA 2.** Vârsta osoasă = 6 luni

S-a efectuat IRM hipotalamo-hipofizar (conform protocolului național de diagnostic și tratament cu Somatropinum), ce a evidențiat adenohipofiză aplatizată cu dimensiuni mici 5,1/9/1,5 mm, volum 35 mm³ (volum normal pentru vârstă: 119 ± 36 mm³) – fig. 3 și tijă pituitară filiformă – fig. 4.

**FIGURA 3.** IRM hipotalamo-hipofizar: adenohipofiză cu dimensiuni mici - a) secțiune semnal T1 sagital, b) secțiune T1 coronal**FIGURA 4.** IRM hipotalamo-hipofizar (secțiune semnal T2 coronal): tijă pituitară filiformă

Investigațiile efectuate confirmă diagnosticul de deficit izolat de GH idiopatic. Se îndrumă către Clinica de Endocrinologie, unde se inițiază tratament cu Somatropinum 0,035 mg/kg/zi subcutanat, zilnic, 7/7, urmând să fie monitorizată conform protocolului în vigoare.

DISCUȚII

Statura joasă este definită ca înălțimea absolută sub 2 deviații standard (DS) pentru vârstă și sex (17). Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România – publicate în Acta Endocrinologica în 2016 (18). DGH este o cauză rară, dar importantă de statură joasă cu o prevalență de aproximativ 1:4.000 în timpul copilăriei (1). Deficitul de GH poate fi izolat sau în combinație cu alte deficite hipofizare. Diagnosticul se bazează pe combinația dintre particularitățile clinice (fenotip), demonstrarea deficitului de GH prin teste de provocare și dozarea IGF-1, evaluare imagistică prin radiografie mână nondominantă și IRM hipotalamo-hipofizar (6,19).

Cazul prezentat este prototipul clasic al staturii joase prin DGH la un copil normoponderal cu istoric familial de DGH, cu statură joasă severă, armonică, IGF-1 scăzut pentru vârstă, vârstă osoasă întârziată, hipoplazie pituitară.

Cazurile familiale cu agenezie de tijă pituitară sugerează o cauză genetică (9). La pacienții cu DGH au fost izolate mutații ale genei GH-1. Tsubahara et al. descriu doi frați cu DGH izolat născuți din părinți sănătoși, neînruđiți. Ambii au prezentat hipoglicemie neonatală, au fost diagnosticați în primul an de viață cu GHD, răspuns specific la teste de provocare, IRM normal, IGF-1 normalizat cu

tratament, statura finală depășește predicția pentru familie. La toți membrii familiei s-a evaluat gena GH-1. Tatăl și ambii frați aveau o deleție SNP în 5'UTR al GH-1 - rs11568827, iar mama și ambii frați o inversiune SNP 5'UTR al GH-1 – rs11568828. Așadar, DGH în această familie este dat de interacțiunea a două SNP în gena GH-1, câte una moștenită de la fiecare părinte (20). Pacienta prezentată, sora ei și, posibil, și mama prezintă cel mai probabil DGH de cauză genetică. Nu a fost disponibilă testarea.

Literatura descrie importanța IRM în diagnostic, această investigație fiind esențială și în cazul nostru.

Tratamentul inițiat cât mai precoce îmbunătățește prognosticul creșterii și talia finală și este rambursat în totalitate de Casa Națională de Sănătate conform unui protocol standardizat (21). În cazurile severe de DGH, contracararea anomaliilor metabolice care apar ca o consecință a DGH este un aspect important al managementului. Având în vedere agregarea familială în cazul prezentat, imediat ce a fost stabilit diagnosticul de DGH, s-a luat decizia inițierii terapiei în speranța obținerii unei talii fina-

le optime. Valori semnificativ mai mari ale DS pentru talie au fost comunicate la copiii cu DGH tratați cu somatotropină (22). Pacienții care nu primesc terapie precoce continuă sunt la risc să nu atingă talia țintă și să asocieze carențe educaționale și vocaționale (23). Un beneficiu suplimentar al terapiei este îmbunătățirea calității vieții copiilor cu hipostatură (24).

CONCLUZII

Statura joasă este cea mai frecventă formă de manifestare a DGH. Poate fi cauză frecventă de prezentare la medic sau poate fi constatată de medic la momentul examinării pacientului pentru patologie neînrudită. Monitorizarea periodică a creșterii este un indicator important al sănătății globale și un instrument ușor de folosit în orice cabinet medical. Medicului pediatru îi revine cel mai adesea responsabilitatea diagnosticului de hipostatură și inițierea algoritmului de diagnostic etiologic. În cazul DGH, un diagnostic precoce și inițierea rapidă a tratamentului asigură pacienților un prognostic excelent în ceea ce privește potențialul de creștere.

BIBLIOGRAFIE

- Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Feb;19(1):47-52;
- Dattani M., Kumaran A. Growth Hormone Deficiency – Difficulties in Diagnosis and Management. *Eur. Endocrinol.*, 2008; 4(2):90-2;
- Bozzola M, Meazza C. Growth Hormone Deficiency: Diagnosis and Therapy in Children. In: *Restricted Growth - Clinical, Genetic and Molecular Aspects.* InTech; 2016.
- Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2219-26;
- Ogilvy-Stuart AL. Growth Hormone Deficiency (GHD) from Birth to 2 Years of Age: Diagnostic Specifics of GHD during the Early Phase of Life. *Horm Res* 2003;60(suppl 1):2-9
- GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3990-3;
- Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK et al. Growth Hormone Research Society: Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect.* 2018 Mar;7(3):R126-R134;
- Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-1, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* 2000;54:60-68;
- Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1992 Jun;120(6):886-91;
- Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I, Zecca M, Cisternino M, Genovese E, Richard I, Kalifa G, Chaussain JL. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Jul;45(1):21-6;
- Kara Ö, Esen I, Tepe D, Gülleroğlu NB, Tayfun M. Relevance of Pituitary Gland Magnetic Resonance Imaging Results with Clinical and Laboratory Findings in Growth Hormone Deficiency. *Med Sci Monit.* 2018 Dec 30;24:9473-8;
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93, 4210-4217;
- Snyder P, Cooper D, Martin Kathrin A. Growth hormone deficiency in adults - UpToDate (<https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-deficiency-in-adults>);
- Bradley S. Miller. Growth Hormone Deficiency (www.magicfoundation.org/);
- Wit JM, van Unen H. Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency. *Arch Dis Child.* 1992 Jul;67(7):920-4;
- Head J, Levy R.A. Growth Hormone Deficiency. *NORD National Organisation for Rare Disorders* (<https://rarediseases.org/rare-diseases/growth-hormone-deficiency/>);
- Rogol A, Snyder P, Hoppin A. Causes of short stature - UpToDate (<https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature>).
- Pascanu I, Pop R., Barbu CG et al. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. *Acta Endocrinol.* 2016;12(3):309-18;
- Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(3):105-15;
- Tsubahara M, Hayashi Y, Nijima S, Yamamoto M, Kamijo T, Murata Y, Haruna H, Okumura A, Shimizu T. Isolated growth hormone deficiency in two siblings because of paternal mosaicism for a mutation in the GH1 gene. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Mar;76(3):420-4;
- Lista protocoalelor terapeutice aprobate prin Ordinul MS/CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare (www.cnas.ro).

22. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Sep;14(42):1-209;
23. Ben-Nun Yaari E, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Health and Lifestyle of Adult Patients with Congenital Isolated Growth Hormone Deficiency Treated in Childhood. *Isr Med Assoc J*. 2019 Mar;21(3):189-193;
24. Butler G, Turlejski T, Wales G, Bailey L, Wright N. Growth hormone treatment and health-related quality of life in children and adolescents: A national, prospective, one-year controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 May 11. (Epub ahead of print).