



Bari,
7-10 novembre 2013

Diagnosi e terapia ormonale sostitutiva con rhGH in pazienti adulti affetti da deficit di GH (GHD): ruolo delle isoforme del recettore del GH (GHR)

Dott.ssa Sabrina Chiloiro

Tartaglione Linda, Bianchi Antonio, *Giampietro Antonella, *Milardi Domenico, Mormando Marilda, Lugli Francesca, Piacentini Serena, Grande Giuseppe, Iacovazzo, Pontecorvi Alfredo, De Marinis Laura.



**Divisione di Endocrinologia
Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma**



Introduzione e scopo dello studio



Bari,
7-10 novembre 2013

INTRODUZIONE

E' noto che nel GHD la risposta alla terapia ormonale sostitutiva con rhGH manifesta una certa variabilità individuale ed i fattori responsabili di tale comportamento restano ancora sconosciuti. Tra i fattori coinvolti, BMI, sesso ed età, stato nutrizionale, ormoni sessuali, livelli di GHBP, geni relati al metabolismo lipidico e GHR sono fra i più studiati.

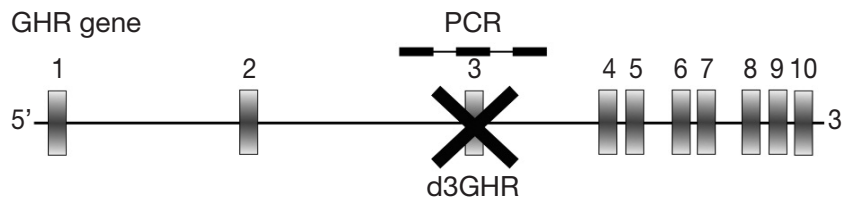
Alcuni studi hanno sottolineato il possibile ruolo delle isoforme del recettore del GH (GHR), ma i pochi lavori presenti in letteratura presentano risultati contraddittori. Pertanto abbiamo indagato l'eventuale influenza delle isoforme del GHR alla diagnosi di GHD e durante la terapia con rhGH.

Pazienti e metodi

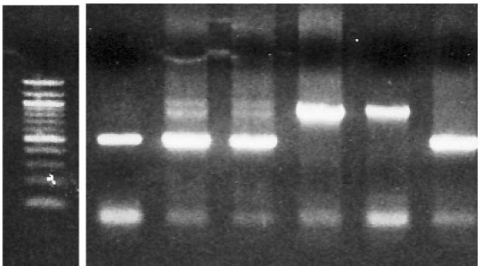
Sono stati studiati trasversalmente 69 pazienti affetti da GHD (M:37; F:32; età media 40,9; età mediana 41) e trattati con rhGH mediante un protocollo standardizzato, seguiti presso il nostro centro per almeno 12 mesi, con una durata di follow-up (mediana) di 60 mesi.

Schema di trattamento utilizzato: la terapia sostitutiva con rhGH è iniziata a dosaggi calcolati sulla base del peso corporeo (0,01-0,03 mg/Kg/settimana), e monitorizzata tramite dosaggio della IGF-I plasmatica. Le successive modifiche di dose terapeutica (fino ad un massimo di 0,06 mg/Kg/settimana) sono state condotte sulla base dei livelli di IGF-1, al fine di mantenerne i valori nel range terapeutico.

Durante il follow-up è stata prelevata un' aliquota di sangue per la determinazione del genotipo del recettore del GH mediante PCR.



Genotypes: fl/fl fl/d3 fl/d3 d3/d3 d3/d3 fl/fl



Alleles:
d3
full length

- Rappresentazione schematica della sequenza del gene del recettore del GH (GHR), costituito da 10 esoni, con la delezione dell'esone 3 (sopra). I prodotti di amplificazione sono separati mediante elettroforesi su gel di agarosio al 2% e visualizzati con l'uso di bromuro di etidio. L'allele full-length (fl-GHR) è rappresentato da un frammento di 935 paia di basi (bp), mentre l'allele con la delezione dell'esone 3 (d3-GHR) è rappresentato da un frammento di 532 bp.



Caratteristiche cliniche ed antropometriche dell'intera popolazione dello studio e distinte in base al genotipo del recettore del GH. I risultati sono espressi come mediana (range) o percentuale. *=ipogonadici sia post-trattamento della patologia diencefalo ipofisaria che donne in menopausa che alla diagnosi e durante lo studio non hanno assunto HRT.



Bari,
7-10 novembre 2013

Pazienti	Pazienti totali	Genotipo del GHR		
		f1f1	f1d3	d3d3
Pazienti (n)	69	37 (53,6%)	23 (33,4%)	9 (13%)
Età alla diagnosi (anni)	41 (14-74)	43	36	48
BMI (Kg/m²)	27 (16-44)	27 (16-44)	26 (19-40)	31 (24-34)
Uomini (n)	37	20	12	5
Donne (n)	32	17	11	4
Eziologia del GHD (n)				
Adenoma ipofisario non-secernente	21	11	8	2
Craniofaringioma	11	6	3	2
Adenoma ipofisario-ACTH secernente	6	4	1	1
Adenoma ipofisario PRL-secernente	6	2	2	2
Disgerminoma	4	2		2
Cisti della tasca di Rathke	2	1	1	
Meningioma	1		1	
Sella vuota primitiva	13	8	5	
Post-traumatico	4	2	2	
Idiopatico	1	1		
Precedente Neurochirurgia	51 (74%)	26	16	9
Precedente Radioterapia	10 (14,5%)	7	2	1
GHD isolato	13 (18,8%)	7	4	2
GHD con altri deficit	56 (81,2%)	30	19	7
Durata del trattamento con rhGH	60 (13-180)	60 (13-180)	46 (13-144)	60 (18-156)
Ipogonadismo*	16 (23,2%)	8	5	3

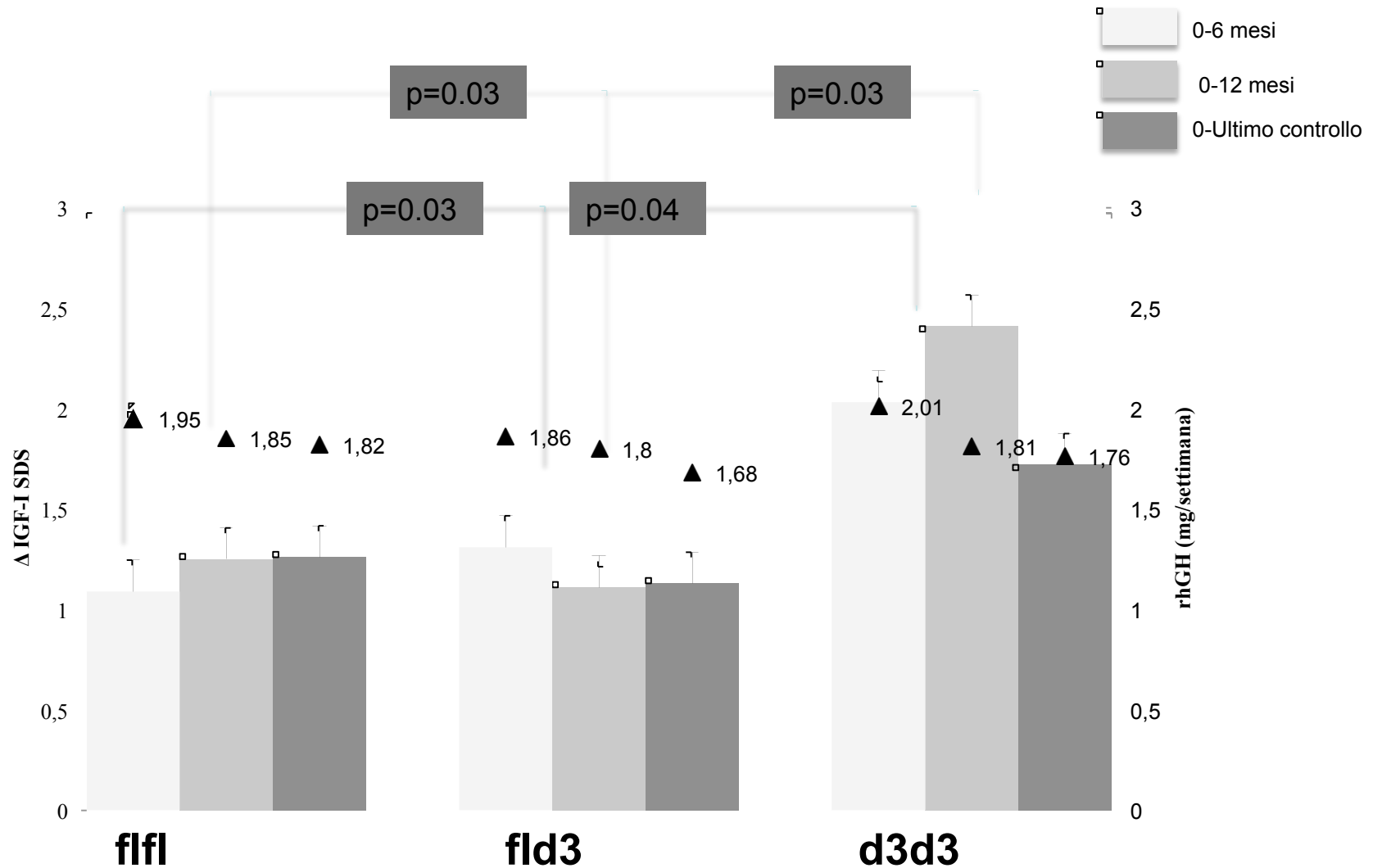
Risultati



Incremento dei livelli di IGF-I in base al tempo e al sottotipo recettoriale: rapporto con la rhGH terapia assunta



Bari,
7-10 novembre 2013



Incremento dei livelli di IGF-I (Δ IGF-I SDS) rispetto alla diagnosi di GHD dopo 6 mesi, 12 mesi e al termine del follow-up, in base al genotipo recettoriale (flfl, fld3, d3d3); \blacktriangle = dose media settimanale di rhGH assunta (mg/settimana).

La presenza dell'allele dr-GHR in omozigosi è correlato ad un significativo incremento delle IGF-I a 6 e 12 mesi di terapia.



Conclusioni



Bari,
7-10 novembre 2013

Le isoforme del GHR sembrano influenzare la risposta delle IGF-I all'rhGH

Ulteriori studi prospettici chiariranno se tale ipotesi può avere un ruolo predominante nella variabilità della risposta del paziente GHD alla terapia ormonale sostitutiva con rhGH.