



# Καθυστέρηση της αύξησης που σχετίζεται με τον άξονα GH/IGF1

Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου<sup>1</sup>  
Αλεξάνδρα Χρυσουλίδου<sup>2</sup>  
Ελένη Κούστα<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Παιδοενδοκρινολόγος, τ. Διευθύντρια Ενδοκρινολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παίδων Π. & Α. Κυριακού, Αθήνα
- <sup>2</sup> Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Α, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Θεαγένειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη
- <sup>3</sup> Ενδοκρινολόγος, Κέρκυρα

## Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Ελένη Κούστα  
Σπ. Αρβανιτάκη 6,  
Κέρκυρα 49100  
Email: lkousta@gmail.com

## Λέξεις κλειδιά :

καθυστέρηση ανάπτυξης, έλλειψη GH, ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα, αντίσταση στην GH, άξονας GH/IGF1.

**Περίληψη:** Η φυσιολογική αύξηση του ανθρώπου είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης διαδικασίας, η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων, σημαντικών για την εξέλιξη. Κύριος ρυθμιστής της διαδικασίας αυτής είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και τη δράση των IGFs (ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων, insulin-like growth factors), καθώς και των πρωτεϊνών που δρουν στο τελικό όργανο. Ο ακέραιος άξονας GH-IGF1 αποτελεί προϋπόθεση για φυσιολογική ενδομήτρια και εξωμήτρια αύξηση. Η λειτουργία του άξονα GH-IGF1 μπορεί να διαταραχθεί σε οποιοδήποτε σημείο από βλάβη, που αφορά είτε παράγοντες σχετιζόμενους με την έκκριση της GH, είτε παράγοντες σχετιζόμενους με την φυσιολογική παραγωγή και δράση του IGF1. Το φάσμα των διαταραχών του άξονα είναι ευρύ και συνεχές, ενώ το κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών είναι η έλλειψη IGF1, η οποία κυμαίνεται ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής. Στο παρακάτω κείμενο αναφέρονται συνοπτικά οι διαταραχές του άξονα GH-IGF1, οι οποίες προκαλούν καθυστέρηση της αύξησης και χαμηλό ανάστημα καθώς και οι βασικές αρχές που αφορούν τη διερεύνηση ασθενών με διαταραχές του άξονα GH-IGF1. Είναι πολύ σημαντικό να τεθεί η διάγνωση του ασθενούς σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία, ώστε να μπορεί να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία. Υπάρχει μεγάλη πρόοδος στην γενετική διερεύνηση των διαταραχών του άξονα GH-IGF1, η οποία επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενειών με βάση όχι μόνον τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά και την γενετική βλάβη που υποκρύπτεται.

## Ο άξονας GH-IGF1

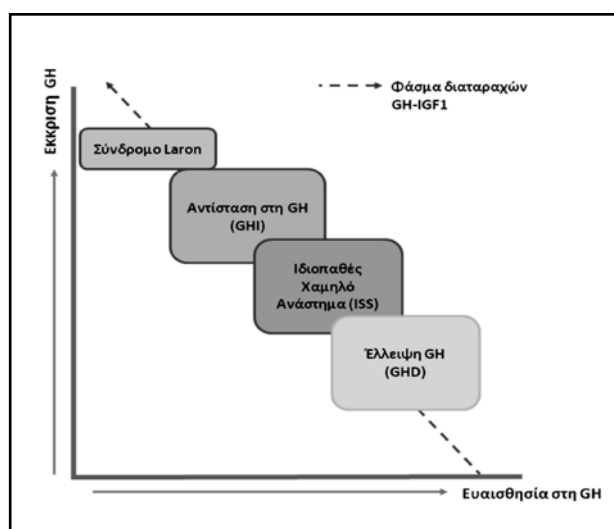
Η φυσιολογική αύξηση του ανθρώπου είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης διαδικασίας, η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων σημαντικών για την εξέλιξη και επιβίωση του ανθρώπινου είδους<sup>1</sup>. Κύριος ρυθμιστής της διαδικασίας αυτής είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) και τη δράση των IGFs (ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων, insulin-like growth factors) και των πρωτεϊνών που δρουν στα τελικά όργανα. Ο άξονας GH-IGF1 αποτελεί προϋπόθεση για φυσιολογική ενδομήτρια και εξωμήτρια αύξηση.

Οι πολλαπλές δράσεις της GH στην αύξηση και το μεταβολισμό διαμεσολαβούνται από το σύστημα των IGFs και είναι είτε IGF-εξαρτώμενες, είτε IGF-ανεξάρτητες (άμεσες)<sup>2</sup>. Το σύστημα των IGF περιλαμβάνει τον IGF1, IGF2, τις συνδέουσες πρωτεΐνες (IGFBPs, insulin like binding proteins) και τον υποδοχέα των IGF (IGFR). Οι IGFs κυκλοφορούν στον ορό συνδεδεμένες με τις IGFBPs, οι οποίες βοηθούν στην επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής των IGFs, τη μεταφορά τους στα όργανα-στόχος και την αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς<sup>3</sup>.

Η σύνδεση της GH με τον υποδοχέα της (GHR) ενεργοποιεί ένα σύνθετο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό καταρράκτη, ο οποίος οδηγεί στην μεταγραφή πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου του IGF1. Ο IGF1 εκκρίνεται από το ήπαρ και κυκλοφορεί με τη μορφή τριμερούς ένωσης (ternary complex) 150 kDa μαζί με δύο πρωτεΐνες εξαρτώμενες από την GH, την IGFBP3 και την ALS (acid labile subunit). Ο IGF1 διαμεσολαβεί τις περισσότερες δράσεις της GH και προκαλεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feed back) στο επίπεδο της υπόφυσης. Η ακεραιότητα του τριμερούς IGF1-IGFBP3-ALS στον ορό είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του συστήματος των IGFs<sup>4</sup>. Εκτός από τον IGF1 ηπατικής προέλευσης, που κυκλοφορεί στον ορό, έχει ιδιαίτερη σημασία ο τοπικά παραγόμενος IGF1.

Η λειτουργία του συστήματος GH-IGF1 μπορεί να διαταραχθεί σε οποιοδήποτε σημείο του άξονα, από βλάβη που αφορά είτε παράγοντες σχετιζόμενους με την έκκριση της GH, είτε παράγοντες σχετιζόμενους με τη φυσιολογική παραγωγή και δράση του IGF1. Η προκληθείσα διαταραχή αντανακλά στο αμέσως κατώτερο επίπεδο, με αποτέλεσμα διαταραχή των γονιδίων και πρωτεϊνών και ορμονική δυσλειτουργία, που εκδηλώνεται με καθυστέρηση της αύξησης και πιθανόν δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Το φάσμα των διαταραχών του άξονα είναι ευρύ και συνεχές (σχήμα 1) και περιλαμβάνει στο ένα άκρο την σοβαρή έλλειψη GH (διαταραχή έκκρισης) και στο άλλο άκρο την σοβαρή αντίσταση στη δράση της GH (διαταραχή ευαισθησίας)<sup>4,5</sup>. Στα ενδιάμεσα σημεία βρίσκονται ασθενείς με ηπιότερη

καθυστέρηση της αύξησης. Η παρουσίαση του φάσματος των διαταραχών κατ' αυτόν τον τρόπο είναι σχετικά αυθαίρετη και πιθανόν να τροποποιηθεί μελλοντικά με την πρόοδο στη γενετική διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών, βοηθά όμως στην κατανόηση αυτών των καταστάσεων. Οι ασθενείς με έλλειψη GH (growth hormone deficiency, GHD) έχουν παρόμοια κλινική εικόνα ασχέτως αιτιολογίας. Το κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών είναι η έλλειψη IGF1, η οποία κυμαίνεται ανάλογα με τον βαθμό της διαταραχής.



**Σχήμα 1.**

*Το φάσμα των διαταραχών του άξονα GH-IGF1 από την έλλειψη GH έως την αντίσταση στη GH (τροποποιημένο από Cohen 2006).*

Στο παρακάτω κείμενο θα αναφερθούν οι συνοπτικά διαταραχές του άξονα GH-IGF1, οι οποίες προκαλούν καθυστέρηση της αύξησης και χαμηλό ανάστημα. Περιγράφεται ο ορισμός, η διάγνωση και η αντιμετώπιση των σημαντικότερων διαταραχών.

Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν νοσήματα που οφείλονται: 1. Σε έλλειψη GH, 2. Το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα (ISS) 3. Αντίσταση στην GH (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής έλλειψη IGF1 -πίνακας 1) και 4. Έλλειψη GH που οφείλεται σε διαταραχές στην ανάπτυξη της υπόφυσης η/και του υποθαλάμου και σε νοσήματα που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH.

Διευκρινίζεται ότι η ελάττωση των επιπέδων του IGF1, που οφείλεται σε ελαττωμένη έκκριση GH, μπορεί να ονομαστεί "δευτεροπαθής έλλειψη IGF1". Η ελάττωση της παραγωγής του IGF1, που δεν οφείλεται σε μειωμένη έκκριση GH, μπορεί να ονομαστεί "πρωτοπαθής έλλειψη IGF1". Η ονοματολογία αυτή είναι κατατοπιστική, παρότι στην πραγματικότητα δεν ισχύει πλήρης αντιστοιχία μεταξύ έλλειψης IGF1 και έλλειψης GH, όπως στα άλλα ενδοκρινικά συστήματα. Η ταύτιση ισχύει μόνο στο φαινόμενο της σοβαρής διαταραχής έλλειψης GH και σοβαρής έλλειψης IGF1<sup>6</sup>.

| <b>Πρωτοπαθής έλλειψη IGF1</b>   |  |
|--|--|
| <b>A. Μεταλλάξεις του υποδοχέα της GH ( GHR ) (σ.Laron)</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξωκυττάρια μεταλλάξεις</li> <li>• Διαμεμβρανικές μεταλλάξεις</li> <li>• Ενδοκυττάρια μεταλλάξεις</li> </ul>  |  |
| <b>B. Διαταραχές της μεταγωγής του σήματος της GH ( μεταλλάξεις μετά τον υποδοχέα (post-GH receptor)</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• STAT 3</li> <li>• STAT 5b</li> <li>• Μεταλλάξεις των SH-P2, K-RAS, H-RAS</li> </ul>   |  |
| <b>Γ. Διαταραχές του IGF, του υποδοχέα του (IGF1R) και των πρωτεϊνών-μεταφορέων</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταλλάξεις και απαλείψεις του γονιδίου του IGF1</li> <li>• Βιοανενεργός IGF1</li> <li>• Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα του IGF1 (IGF1R)</li> <li>• Διαταραχές του ALS</li> </ul>    |  |
| <b>Δευτεροπαθής έλλειψη IGF1</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Νοσήματα που προκαλούν έλλειψη GH και οφείλονται σε διαταραχές στην ανάπτυξη της υπόφυσης η/και του υποθαλάμου.</li> <li>• Νοσήματα που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH</li> </ul> |  |

**Πίνακας 1.**

*Αιτιολογική ταξινόμηση των διαταραχών της έλλειψης IGF1.*

**1. Έλλειψη GH:** Χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη σύνδεση GH-GHR, με συνέπεια την ελλιπή μετάδοση του σήματος για μεταγραφή του γονιδίου του IGF1 και επομένως ανεπαρκή παραγωγή IGF1, IGFBP3 και ALS. Τα επίπεδα του IGF1 είναι χαμηλά και συσχετίζονται θετικά με την μέγιστη τιμή στις δοκιμασίες διέγερσης GH, ενώ σε ήπιες μορφές GHD και ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος (ISS) τα επίπεδα IGF1 αλληλοεπικαλύπτονται.

**2. Το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα (ISS)** περιλαμβάνει ασθενείς με καθυστέρηση αύξησης και φυσιολογική GH, όπου το ύψος είναι < -2 SD, η ταχύτητα αύξησης είναι φυσιολογική ή χαμηλή, το βάρος γεννήσεως φυσιολογικό και δεν υπάρχουν ενδοκρινοπάθειες ή άλλα χρόνια νοσήματα. Η καθυστέρηση της αύξησης οφείλεται σε πληθώρα αιτιών, μερικά από τα οποία αφορούν διαταραχές του άξονα GH-IGF1<sup>7</sup>. Περίπου 25-50% των παιδιών με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα έχουν επίπεδα IGF1 < -2

σταθερές αποκλίσεις (SDS). Τα χαμηλά επίπεδα IGF1 σε συνδυασμό με τη φυσιολογική έκκριση GH υποδηλώνουν ότι πιθανόν να υπάρχει μερική αντίσταση στην GH, η οποία συμβάλλει στην καθυστέρηση της αύξησης. Οι χαμηλές τιμές IGF1 μπορεί να οφείλονται και σε άλλα αίτια, όπως ελλιπή θρέψη, συστηματικά νοσήματα ή απλή καθυστέρηση ύψους και εφηβείας. Εάν τα αίτια αυτά αποκλεισθούν, είναι πιθανόν οι ασθενείς, που έχουν χαρακτηριστεί ως ασθενείς με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα, να παρουσιάζουν πρωτοπαθή έλλειψη IGF1.

**3. Αντίσταση στην GH****A. Πρωτοπαθής έλλειψη IGF1****Μεταλλάξεις του υποδοχέα της GH (GHR) -Laron syndrome**

Περιλαμβάνει ασθενείς με φυσιολογική ή αυξημένη GH στον ορό και χαμηλά επίπεδα IGF1. Υπάρχει ποικιλομορφία στο φαινότυπο, που κυμαίνεται από ήπια διαταραχή της αύξησης χωρίς δυσμορφικά χαρακτηριστικά έως το κλασικό σύνδρομο Laron. Οι συνηθέστερες διαταραχές αφορούν μεταλλάξεις στο εξωκυττάριο τμήμα του GHR και συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα GHBP, ενώ, εάν η βλάβη αφορά το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα, πιθανόν τα επίπεδα GHBP να είναι φυσιολογικά. Τα επίπεδα IGFBP3 και ALS, ως εξαρτώμενα από την GH, είναι επίσης χαμηλά. Η δοκιμασία IGF1 generation test μπορεί να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης και ο γενετικός έλεγχος οδηγεί στην ανεύρεση της υπεύθυνης μετάλλαξης του υποδοχέα της GH.

Το κλασικό σύνδρομο Laron (σύνδρομο αντίστασης στην GH -GH insensitivity syndrome- GHIS) περιλαμβάνει παιδιά με φυσιολογικό μήκος γέννησης, τα οποία όμως εμφανίζουν σοβαρή καθυστέρηση της αύξησης μετά τη γέννηση και τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου, προέχον μέτωπο και μπλέ σκληρούς χιτώνες των ματιών, μικρό πηγούνι, αραιά μαλλιά και μικρά άκρα<sup>8</sup>. Στη νεογνική ηλικία παρατηρούνται συχνά υπογλυκαιμίες και εφίδρωση. Επίσης τα παιδιά εμφανίζουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία, καθυστερημένη και ελαττωματική οδοντοφυΐα και καθυστερημένη σκελετική ωρίμανση. Τα γεννητικά όργανα είναι μικρά και η ήβη καθυστερεί. Το μέσο τελικό ύψος κυμαίνεται μεταξύ 116-143 εκ. στους άνδρες και 108-136 εκ. στις γυναίκες, η δε πνευματική ανάπτυξη είναι φυσιολογική. Το σύνδρομο μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις μεταβίβασης με τον επικρατούντα χαρακτήρα.

Η θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο αντίστασης στην GH περιλαμβάνει θεραπεία με ανασυνδυασμένο IGF-1. Χορηγείται υποδορίως δύο φορές την ημέρα πριν ή εντός 20 λεπτών από το γεύμα σε δόση 60-120 μgr/kg. Η ταχύτητα αύξησης του ύψους των παιδιών κατά τη θεραπεία με IGF-1 είναι γενικά πιο μεγάλη κατά τον πρώτο

χρόνο και μειώνεται κατά τα επόμενα χρόνια, αλλά παραμένει υψηλότερη από την ταχύτητα πριν την έναρξη της θεραπείας. Κύρια παρενέργεια της θεραπείας είναι η υπογλυκαιμία, σπανιότερες η υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων και η ενδοκράνια υπέρταση. Οι παρενέργειες αυτές μειώνονται με την πάροδο του χρόνου ή την παροδική διακοπή και επανέναρξη της αγωγής.

#### **Β. Διαταραχές της μεταγωγής του σήματος της GH (μεταλλάξεις μετά τον υποδοχέα (post-GH receptor))**

Όταν η GH συνδέεται με τον υποδοχέα της, ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου και τον διεγείρει, αρχίζει η λειτουργία του ενδοκυττάρου σηματοδοτικού καταρράκτη. Αρχικά ο υποδοχέας διμερίζεται και τα επόμενα στάδια περιλαμβάνουν αντιδράσεις φωσφορυλίωσης του JAK2 (Janus family tyrosine kinase 2) και εν συνεχεία ενεργοποίηση διαφόρων μονοπατιών, μεταξύ των οποίων και του STAT5b (signal transducer and activator of transcription). Υπάρχουν 4 STAT πρωτεΐνες (STAT 1,3,5a και 5b), οι οποίες ενεργοποιούνται από το σύστημα GH-GHR. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του STAT5 έχει αποδειχθεί, τόσο σε πειραματικά μοντέλλα τρωκτικών, όσο και στον άνθρωπο, ότι είναι το σημαντικότερο για τη ρύθμιση της παραγωγής του IGF1. Η πρωτεΐνη STAT5 μετακινείται και εισέρχεται στον πυρήνα για να συνδεθεί με την περιοχή εκκίνησης των IGF1, IGFBP3 και ALS και να αρχίσει η μεταγραφή των γονιδίων.

Διαταραχές του STAT 5 έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με σοβαρή καθυστέρηση της αύξησης μετά την γέννηση, προέχον μέτωπο, ελαφρά υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου και φυσιολογική περίμετρο κεφαλής<sup>5, 9,10</sup>. Οι τιμές IGF1, IGFBP3 και ALS είναι χαμηλές, με φυσιολογική GHBP, λόγω της φυσιολογικής λειτουργίας του GHR. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές της ανοσίας των T λεμφοκυττάρων. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν λοιμώξεις του αναπνευστικού, διάμεσο πνευμονία ή σπανιότερα έρπητα ζωστήρα, χρόνιο έκζεμα και αιμορραγική μορφή ανεμευλογιάς. Επομένως θα πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα διαταραχής του STAT5 σε παιδιά που παρουσιάζουν χρόνιες ή ανεξήγητες πνευμονοπάθειες σε συνδυασμό με σημαντική καθυστέρηση της αύξησης.

Διαταραχές του STAT 3 αναφέρθηκαν σε λίγες μόνο περιπτώσεις ασθενών με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα<sup>11</sup>. Άλλες διαταραχές, όπως μεταλλάξεις της φωσφατάσης της τυροσίνης Shp 2, ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο Noonan, το οποίο χαρακτηρίζεται από χαμηλό ανάστημα, δυσμορφικά χαρακτηριστικά, καρδιοπάθεια και αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας.

#### **Γ. Διαταραχές του IGF1 και του υποδοχέα του IGFR**

Οι διαταραχές της αύξησης μπορεί επίσης να οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που εδράζονται σε κα-

τώτερα επίπεδα στον άξονα GH-IGF1: στο γονίδιο του IGF1 (5) και στο γονίδιο του IGF1R<sup>12</sup>. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου του IGF1 παρουσιάζουν χαμηλό βάρος γέννησης (ενδομήτρια καθυστέρηση), πνευματική καθυστέρηση, νευροαισθητηριακή κώφωση και ιδιόμορφο προσωπείο λόγω της έντονης μικροκεφαλίας<sup>13</sup>. Στους ασθενείς με μεταλλάξεις του IGFR, η GH είναι φυσιολογική ή αυξημένη λόγω αντίστασης, αλλά τα επίπεδα IGFBP3, ALS και GHBP είναι φυσιολογικά, λόγω της φυσιολογικής λειτουργίας του υποδοχέα της GH<sup>14</sup>.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου του ALS παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση των IGF1 και IGFBP3, συνήθως αυξημένη GH και φυσιολογική GHBP, η οποία οφείλεται σε φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα της GH. Παρά την σοβαρή έλλειψη του IGF1, οι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου του ALS παρουσιάζουν μικρότερη καθυστέρηση αύξησης σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν αντίστοιχα χαμηλές τιμές IGF1 οφειλόμενες σε άλλα γενετικά αίτια πρωτοπαθούς έλλειψης IGF<sup>15</sup>.

#### **Διερεύνηση ασθενών με διαταραχές του άξονα GH-IGF1**

Η λεπτομερής κλινική εξέταση και η εκτίμηση των αυξολογικών παραμέτρων (ύψους, βάρους, ταχύτητας αύξησης) είναι σημαντικές για να αποφασισθεί αν το παιδί χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Εάν η ταχύτητα αύξησης δεν είναι φυσιολογική και ο IGF1 είναι χαμηλός, υπάρχει υποψία έλλειψης GH. Εφόσον αποκλεισθεί υποθυρεοειδισμός και άλλα αίτια καθυστέρησης ανάπτυξης, απαιτούνται 2 δοκιμασίες διεγέρσεως με επίπεδα GH<10ng/ml για την επιβεβαίωση της διάγνωσης GHD καθώς και MRI υποθαλάμου-υποφύσεως. Σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών τα χαμηλά επίπεδα IGFBP3 συμβάλουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Εάν η ταχύτητα αύξησης είναι χαμηλή, ο IGF1 επίσης χαμηλός, αλλά η GH φυσιολογική, πρόκειται για αντίσταση στην GH. Η περαιτέρω διερεύνηση απαιτεί τον προσδιορισμό IGFBP3, ALS και GHBP. Ο λόγος IGF1 προς IGFBP3 καθορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα του IGF1.

Οι διαταραχές λόγω μεταλλάξεων των STAT5b και ALS συνοδεύονται από σοβαρού βαθμού έλλειψη IGF1, IGFBP3 και ALS, ενώ η GHBP είναι φυσιολογική<sup>16</sup>. Ασθενείς με μεταλλάξεις του IGF1R έχουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα IGF1<sup>17</sup>.

Η σπουδαιότερη λειτουργική δοκιμασία για τη διάγνωση της αντίστασης στην GH (GH insensitivity syndrome, GHIS) είναι το IGF generation test. Η δοκιμασία αυτή βασίζεται στην ικανότητα του οργανισμού να αυξάνει την παραγωγή IGF1 και των GH-εξαρτώμενων πεπτιδίων μετά από εξωγενή χορήγηση GH. Συνίσταται στην υποδόρια ένεση 33 μg/kg GH ημερησίως επί 4 ημέρες και τον προσδιορισμό των επιπέδων IGF1 και IGFBP3

πριν και μετά το τέλος της δοκιμασίας. Έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 25 χρόνια, ως διαγνωστική δοκιμασία για την διερεύνηση παιδιών με χαμηλό ανάστημα, αλλά έχει και προγνωστική σημασία για την ανταπόκριση στη θεραπεία με GH. Το test είναι αξιόπιστο για τη διάγνωση της σοβαρής GHIS, αλλά δεν είναι πολύ ισχυρό στη διάγνωση πιο ήπιων μορφών αντίστασης στην GH6. Όμως, αφενός το test δεν έχει στανταριστεί επαρκώς όσον αφορά τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης της GH σε διεθνή πρωτόκολλα, και αφετέρου δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να καθορισθούν τα φυσιολογικά όρια (normative data) στην ανταπόκριση στην GH. Συνεπώς, είναι τουλάχιστον προς το παρόν, σε ορισμένες περιπτώσεις δύσκολη η ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

#### **4. Έλλειψη GH που οφείλεται σε διαταραχές στην ανάπτυξη της υπόφυσης η/και του υποθαλάμου. Νοσήματα που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH**

Η υπόφυση αναπτύσσεται από δύο διαφορετικές πηγές στο έμβρυο: ο πρόσθιος και ο διάμεσος λοβός προέρχονται από το στοματικό εξώδερμα, ενώ ο οπίσθιος λοβός και ο μίσχος από ένα κοιλιακό εκκόλπωμα στο έδαφος του διενγκεφάλου (προερχομένου από το νευρικό εξώδερμα), το οποίο προεκβάλλει προς τα κάτω<sup>18</sup>. Κατά την 3η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης σχηματίζεται ένα εκκόλπωμα στην οροφή της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας, το οποίο θα δώσει γένεση στον θύλακα του Rathke. Το εκκόλπωμα αυτό χάνει σταδιακά τη σύνδεσή του με την στοματική κοιλότητα μέχρι το τέλος του 2ου μήνα της ανάπτυξης και επιμηκύνεται ραχιαία προς την αναπτυσσόμενη χοανοειδή εξοχή του διενγκεφάλου, με την οποία έρχεται σε επαφή. Τα κύτταρα της πρόσθιας επιφάνειας του θύλακα του Rathke πολλαπλασιάζονται γρήγορα και δίνουν γένεση στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, εξαλείφεται σταδιακά ο αυλός και μένει μια μικρή υπολειμματική σχισμή, ενώ μια μικρή χοανοειδής επέκταση του λοβού προεκτείνεται προς το μίσχο και τον περιβάλλει<sup>18</sup>. Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης αποτελείται κυρίως από νευρογλοιακά κύτταρα και νευρικές ίνες από την περιοχή του υποθαλάμου. Η οργανογένεση της υπόφυσης είναι το αποτέλεσμα μιας συντονισμένης χρονικά διαδικασίας, κατά την οποία η διαδοχική καταστολή και η ενεργοποίηση των γονιδίων- στόχων επιτρέπει να συνεχιστεί η κανονική ανάπτυξη.

Η έλλειψη GH, είτε μεμονωμένη (isolated growth hormone deficiency, IGHD), είτε σε συνδυασμό με έλλειψη άλλων υποφυσιακών ορμονών (combined pituitary hormone deficiency, CPHD) είναι ένα σπάνιο νόσημα. Η επίπτωση αναφέρεται από 1:4000 έως 1:10000 γεννήσεις, όπου η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθείς και μόνο 5-30% είναι οικογενείς (Dattani 2005). Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της μοριακής βιολογίας οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση του νοσήματος. Γε-

νετική αιτία ανευρίσκεται σε 10% περίπου των περιπτώσεων ανεπάρκειας GH. Μεταλλάξεις στα γονίδια, που συμβάλλουν στην οντογένεση της υπόφυσης και στη διαφοροποίηση των κυττάρων που την αποτελούν, συσχετίζονται με έλλειψη της GH, που μπορεί να συνυπάρχει με έλλειψη άλλων υποφυσιακών ορμονών, ανατομικές ανωμαλίες της υπόφυσης, ανωμαλίες στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες. Οι ορμονικές διαταραχές μπορεί να εμφανίζονται σταδιακά και η τακτική παρακολούθηση είναι απαραίτητη. Συνήθως δεν υπάρχει σαφής αντιστοιχία γονότυπου και φαινότυπου και σε αρκετές περιπτώσεις η ίδια μετάλλαξη οδηγεί σε διαφορετικούς φαινότυπους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έκφραση των γονιδίων αυτών ίσως να τροποποιείται από άλλους γενετικούς, επιγενετικούς ή και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Τα σηματοδοτικά μόρια και οι μεταγραφικοί παράγοντες, που έχει αποδειχθεί ότι οι μεταλλάξεις τους στον άνθρωπο οδηγούν σε έλλειψη GH, είτε μεμονωμένη, είτε σε συνδυασμό με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια με επακόλουθο καθυστέρηση της αύξησης, ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες<sup>19,20</sup>:

1. Σε παράγοντες που έχουν σχέση με την ανάπτυξη της αρχέγονης υπόφυσης και άλλων περιοχών του εγκεφάλου (HESX1, LHX3 και LHX4, OTX2, PITX2, SOX3),
2. Σε παράγοντες που έχουν σχέση κυρίως με την ανάπτυξη του διενγκεφάλου (GLI2)
3. Σε παράγοντες που έχουν αποκλειστικά σχέση με τη διαφοροποίηση της υπόφυσης (PROP1 και POU1F1) και
4. Σε παράγοντες που προκαλούν οικογενή μεμονωμένη έλλειψη GH (IGHD τύπος IA, τύπος IB, τύπος II, τύπος III).

Η οικογενής μεμονωμένη έλλειψη GH είναι πολύ σπάνια. Τέσσερις τύποι έχουν περιγραφεί, που χαρακτηρίζονται και ταξινομούνται ανάλογα με τον τρόπο που κληρονομούνται: οι τύποι IA και IB κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ο τύπος II με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ο τύπος III με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα (X-linked) (Alatzoglou 2012). Παρότι η προαναφερθείσα ταξινόμηση δεν βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά, έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις συσχετίσεις γονότυπου-φαινότυπου που έχουν κλινική σημασία.

#### **Συμπεράσματα**

Η σημασία του άξονα GH-IGF1 είναι θεμελιώδης και βοηθά στην κατανόηση των διαταραχών που προκύπτουν, όταν υπάρχει βλάβη σε οποιοδήποτε σημείο του άξονα. Το αποτέλεσμα θα είναι διαταραχή της αύξησης, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί από την αρχή της εξωμήτριας ζωής και κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και να οδηγήσει σε χαμηλό ανάστημα στην ενήλικη ζωή.

Επομένως είναι πολύ σημαντικό να θεθεί η διάγνωση

ση του ασθενούς σε όσο το δυνατόν μικρότερη ηλικία, ώστε να μπορεί να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία. Υπάρχει μεγάλη πρόοδος στην γενετική διερεύνηση των διαταραχών του άξονα GH-IGF1, η οποία επιτρέπει την ταξινόμηση των ασθενειών με βάση όχι μόνον τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά και τη μοριακή βλάβη που υποκρύπτεται. Συγκεκριμένα, υπάρχει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της οντογένεσης της υπόφυσης και στην ταυτοποίηση των γονιδίων που συμβάλουν στην ομαλή ανάπτυξή της. Επίσης έχουν ταυτοποιηθεί πολλά γονίδια, τα οποία σχετίζονται με διαταραχές σε κατώτερα σημεία του άξονα GH-IGF1 και οδηγούν σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια IGF1, με αποτέλεσμα αντίσταση στη δράση της GH (GHIS). Ο προσδιορισμός της γενετικής διαταραχής μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην κλινική διάγνωση, την παρακολούθηση της πορείας του νοσήματος και την κατάλληλη θεραπεία. Επίσης, η γνώση του υπεύθυνου γονιδίου για εκδήλωση υποφυσιακής ανεπάρκειας καθορίζει την αναγκαιότητα τακτικής παρακολούθησης για πιθανές ορμονικές διαταραχές, που θα εκδηλωθούν σταδιακά. Η ακριβής αιτιολογία της διαταραχής παραμένει εντούτοις ασαφής σε αρκετούς ασθενείς και αποτελεί πρόκληση για το μέλλον. Παράλληλα ερευνώνται νέες θεραπευτικές μέθοδοι, όπως η χορήγηση ανασυνδυασμένου IGF1 ή συνδυασμού GH-IGF1, ώστε να μεγιστοποιηθούν τα οφέλη από την θεραπεία των ασθενών αυτών.

## Summary

### GROWTH RETARDATION ASSOCIATED TO THE GH/IGF1 AXIS

A. Kaimara-Papathanasiou, A. Chrisoulidou, E.Kousta

Normal growth and development is the result of a complex process, involving the coordinated interaction of multiple genes important for development. The principal regulator of growth and development is the central nervous system (CNS), which regulates the secretion of growth hormone (GH) and the activity of insulin-like growth factors (IGFs) and the proteins expressed. The integrity of the GH-IGF1 axis is required for normal endometrial development and growth in later life. The normal function of the GH-IGF1 axis may be disrupted at any point, by abnormalities of factors related either to the secretion and activity of GH or IGF1. The spectrum of growth disorders is broad and continuous, while the common feature in all patients is the decrease of IGF1, which is varying depending on the degree of the disorder. In the following text the disorders of the GH-IGF1 axis causing delayed growth and short stature are briefly summarized, as well as the basic investigation principles. The early diagnosis of growth disorders and the introduction of the appropriate treatment are

mandatory. Also, there is a great progress in the genetic investigation of the disorders of the axis GH-IGF1, which allows the better classification, based not only on clinical and biochemical findings, but also on genetic testing.

**Key words:** growth retardation, GH deficiency, Idiopathic short stature, GH resistance, GH/IGF1 axis.

## Βιβλιογραφία

1. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med* 2003, 349: 2184-2186
2. Savage, M.O, Burren C, Rosenfeld R. (2010) The continuum of growth hormone-IGF 1 axis defects causing short stature diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol* 2010 72: 721-728
3. Cohen P. Overview of the IGF system. *Horm Res* 2006, 65(suppl 1):3-8
4. Domene HM, Bengolea SV, Martinez AS et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 2004, 349: 2184-2186
5. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor-I gene. *N Engl J Med* 1996, 355: 1363-1367
6. Ranke M (2006) .Defining insulin-like growth factor –I deficiency. *Horm Res* 2006, 65 (suppl 1): 9-14
7. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth hormone & IGF Res* 2008, 18: 89-110
8. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (3): 1031-1044
9. Bernasconi A, Marino R, Ribas A et al. Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. *Pediatrics* 2006, 118(5): 218-224
10. Hwa V, Camacho-Hubner C, Little BM et al. Growth hormone insensitivity and severe short stature in siblings: a novel mutation at the exon 13- intron 13 junction of the STAT5b gene. *Horm Res* 2007, 68 (5): 218-224
11. Rojas-Gil AP, Ziros PG, Diaz L, et al (2006) Growth hormone/JAK-STAT axis signal-transduction defect. A novel treatable cause of growth failure. *FEBS J* 2006, 273:3454-3466
12. Abbuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A et al. IGF1 receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003, 349:

- 2211-2222.
13. Netchine I, Azzi S, Houang M et al. Partial primary deficiency of insulin-like growth factor (IGF1) activity associated with IGF1 mutation demonstrates its critical role in growth and brain development. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (10): 3913-3921
  14. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev.*2013, 24:128-37
  15. Fofanova-Gambetti OV, Hwa V, Kirsch S et al. Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF1/IGFBP3 deficiency in children of different ethnic origins. *Horm Res* 2009, 71 (2):100-110
  16. Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C et al. Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2007, 18: 134-141
  17. Walenkamp MJ & Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008, 22: 433-446
  18. Sadler TW, 2006 Central Nervous system: In: Lippincott Williams Wilkins, (eds) Langman's Medical Embryology 10th edition, Baltimore, Maryland, USA; pp, 285-316
  19. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63(2): 121-30.
  20. Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012, 19(1):33-39