



## **Trattamento con ormone della crescita (GH) in un bambino affetto da distrofia muscolare con ipostaturalità secondaria a deficit di GH**

Anna Chiara Malvezzi<sup>1</sup>, Valeria Calcaterra<sup>1</sup>, Giada Biddeci<sup>1</sup>, Alice Brambilla<sup>1</sup>,  
Valeria Paganelli<sup>1</sup>, Maria Carmela Pera<sup>2</sup>, Angela Berardinelli<sup>2</sup>, Daniela Larizza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino, Pavia, Italia*

---

### ***Deficit di ormone della crescita in un paziente affetto da distrofia muscolare tipo Becker: una caso clinico pediatrico***

La distrofia muscolare tipo Becker è una malattia dovuta a una mutazione (delezione o duplicazione) del gene codificante per la distrofina mappato sul cromosoma X (Xq21). Dal punto di vista auxologico, un graduale e lento rallentamento staturale è descritto nelle distrofie muscolari, in particolare nella Duchenne; questo però non sembra essere legato ad un deficit di ormone della crescita. Non sono segnalati in letteratura alterazioni della secrezione di GH nella distrofia di Becker. Segnaliamo un caso clinico di distrofia muscolare tipo Becker con deficit di GH e buona ripresa della curva staturale durante terapia.

### ***Growth hormone deficiency in a patient with Becker muscular dystrophy: a pediatric case report***

The Becker muscular dystrophy is a disease caused by a mutation (deletion or duplication) of the dystrophin gene mapped to chromosome X (Xq21). A gradual and slow statural slowing is described in the muscular dystrophies, especially in DMD; this does not seem to be related to a deficiency of growth hormone. Are not reported in the literature alterations of GH secretion in Becker's dystrophy. We report a clinical case of Becker muscular dystrophy with GH-deficient short stature and good recovery of the curve during therapy.

---

## **Introduzione**

### ***La distrofia muscolare tipo Becker***

La distrofia muscolare tipo Becker (DMB) è una malattia dovuta a una alterazione (delezione, mutazione o duplicazione) del gene codificante per la distrofina mappato sul cromosoma X (Xq21). Correlata con la miopia di Duchenne, nella quale esiste un deficit totale di distrofina, questa distrofinopatia si caratterizza per un deficit quantitativo o qualitativo di tale proteina e pre-

senta un quadro clinico meno severo [1], caratterizzato da progressivo deficit di forza soprattutto a carico dei distretti superiori, e cardiopatia dilatativa. Dal punto di vista auxologico, un graduale e lento rallentamento staturale è descritto nelle distrofie muscolari, in particolare nella Duchenne; questo però non sembra essere legato ad un deficit di ormone della crescita. Non sono segnalati in letteratura alterazioni della secrezione di GH nella DMB. Segnaliamo un caso clinico di DMB con deficit di GH e buona ripresa della curva staturale durante terapia con ormone della crescita.

## Caso clinico

D. è nato a termine con parto eutocico da gravidanza normodecorsa. All'età di 1 anno e mezzo circa, in seguito al riscontro occasionale di valori elevati di CK, è stata posta diagnosi di distrofia muscolare tipo Becker. L'analisi genetica del DNA estratto da sangue periferico ha evidenziato la delezione degli esoni 45-47 nel locus della distrofina. La madre è risultata portatrice obbligatoria di distrofinopatia legata al cromosoma X. All'età di 6 anni giunge alla nostra osservazione per ipostaturalità e rallentamento della velocità di crescita con ritardo dell'età ossea (età anagrafica 6 anni; età ossea 42 mesi).

Alla nostra valutazione D. presentava: altezza 99.4 cm (<3° centile), DS-altezza -3.08, target genetico dell'altezza 165.7 cm (10° centile), peso 17.6 kg (3°-10° centile), BMI 17.95 (75°-90° centile), stadio puberale PH1, G1, PA---, gonadi 2 cc bilateralmente.

Gli accertamenti ematochimici hanno mostrato: IGF 53 ng/ml (25° percentile per età e sesso), funzionalità renale, elettroliti, proteine totali ed elettroforesi, sideremia, funzionalità tiroidea e anticorpi anti-tiroide, EMA, t-TG nella norma; elevazione degli enzimi epatici e CPK compatibili con la patologia di base. La valutazione della secrezione di GH dopo stimolo (Tabelle 1 e 2) ha mostrato valori inferiori alla norma con picco dopo stimolazione con arginina di 4.0 ng/ml e picco dopo stimolazione con insulina di 8.7 ng/ml). Il test da carico di glucosio per via orale ha mostrato una normale tolleranza glucidica (Tabella 3). La RMN della regione ipotalamo-ipofisaria è risultata nella norma con ipofisi di struttura e dimensioni nella norma.

All'età di 6 anni e 4/12, in accordo con i colleghi della NPI, viene pertanto iniziata terapia sostitutiva con GH alla dose di 0.027 mg/kg/die pari a 3.3 mg/sett. Durante la terapia il piccolo viene valutato con controlli periodici mostrando una buona ripresa dell'accrescimento staturale e della velocità di crescita (Tabella 4, Figura 1) e un normale sviluppo puberale. All'ultimo controllo, all'età di 11 anni D. presenta altezza 131.4 cm (5° centile), DS-altezza -1.97, peso 29.9 kg (25° centile), BMI 17.42 (25°-50° centile), stadio puberale PH 2, G2, PA---, gonadi 3 cc bilateralmente. Durante il follow-up il bambino ha mantenuto stabilità dei valori metabolici, del quadro clinico (caratterizzato da lieve deficit di forza, affaticabilità, ipertrofia dei polpacci e mialgie), degli neuromotori e della funzionalità cardiaca e respiratoria.

## Discussione e conclusioni

La distrofia muscolare tipo Becker è una malattia neuromuscolare genetica recessiva legata al cromosoma X ed è secondaria ad alterazioni quali-quantitative del gene della distrofina. La DMB colpisce circa 5/100,000 nati vivi; tuttavia, l'elevata mortalità prematura spiega l'incidenza ridotta della malattia (incidenza 2.4/100,000) [2-3].

Clinicamente si evidenzia deficit di forza progressivo nel tempo, più marcato a carico dei distretti prossimali e in particolare del cingolo pelvico, e cardiomiopatia dilatativa che spesso assume un ruolo determinante nell'evoluzione della malattia. Ispettivamente si osserva la caratteristica pseudoipertrofia

dei tricipiti surali; il quadricipite femorale può presentarsi sia ipo che ipertrofico. Rispetto alla distrofia muscolare di Duchenne, nella DMB non si osserva quasi mai una compromissione respiratoria.

Nelle distrofie muscolari, ed in particolare nella distrofia di Duchenne, è stato descritto un caratteristico pattern di crescita caratterizzato da peso e lunghezza normale alla nascita con progressivo lento rallentamento staturale nei primi anni di vita [4-5]. La bassa statura sembra però non essere correlata a deficit di GH o alterazioni dell' asse GH-IGF [6] ma ad una serie di altri fattori quali ridotta attività fisica [5], anomalie della risposta al GH [6], alterazioni del gene SHOX (short stature homeobox-containing), mappato sul cromosoma Xq22 e quindi potenzialmente coinvolto nelle anomalie della vicina regione Xq21 che contiene il gene che codifica per la distrofina [4-5, 7].

Nel nostro caso è stata invece evidenziata ipostatutalità secondaria a deficit di GH. Il deficit di GH può essere totale o parziale, isolato o associato ad altre anomalie secretorie degli ormoni ipofisari. Il deficit, generalmente idiopatico, può essere secondario ad anomalie morfologiche, malformazioni o neoplasie cerebrali. Il nostro bambino presenta un deficit parziale di secrezione dell'ormone della crescita, non associato ad altre anomalie secretorie e non secondario ad alterazioni della regione ipotalamo-ipofisaria. La terapia con ormone della crescita ha avuto un effetto benefico sulla crescita staturale, con mantenimento della stabilità del quadro neuromuscolare; tuttavia non è possibile definire eventuali effetti positivi specifici a livello muscolare. In letteratura non sono mai stati descritti casi simili ai nostri, pertanto occorreranno altri studi e/o segnalazioni per definire se questa associazione tra DMB e deficit di GH sia casuale o se in questa miopatia il comportamento della secrezione e risposta al GH sia differente rispetto alla distrofia muscolare di Duchenne. Alla luce della nostra osservazione occorre tuttavia non escludere la possibilità di un deficit ormonale in caso di ipostatutalità nei pazienti con DMB, anche in considerazione della buona risposta terapeutica.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Test GH-arginina.**

Tempi (min)	0'	30'	60'	90'	120'
GH (ng/ml)	2.6	1.1	4.0	3.8	1.9
Insulina ( $\mu$ U/ml)	2.0	5.0	2.0	2.0	2.0

**Tabella 2. Test GH-insulina.**

Tempi (min)	0'	30'	60'	90'	120'
GH (ng/ml)	1.7	5.8	8.7	6.8	3.5
Cortisolo (mcg/dl)	7.9	20.1	24.9	32	23.3
Glicemia (mg/dl)	78	48	56	65	67

**Tabella 3. Curva da carico orale di glucosio (OGTT).**

Tempi (min)	0'	30'	60'	90'	120'
Glicemia (mg/dl)	82	102	121	127	82
Insulina ( $\mu$ U/ml)	2	3.4	9.4	17.3	11.8

Tabella 4. Parametri valutati durante la terapia con GH.

Parametri	Durata terapia				
	Inizio	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni
Età anagrafica	6 aa 4/12	7aa 7/12	8aa 6/12	9aa 5/12	10 aa 5/12
Altezza cm (DS)	100 (-3.66)	108.5 (-3.01)	115 (-2.72)	122 (-2.34)	128.5 (-2.07)
Peso Kg	17.5	20.4	22.4	25.8	29.3
BMI (DS)	18 (0.62)	17.33 (0.38)	16.94 (-0.03)	17.33 (-0.11)	17.74 (-0.21)
Velocità di crescita cm/anno (DS)	non nota	6.65 (1.53)	7.52 (2.56)	7.22 (2.53)	6.59 (2.12)
Età ossea	42 mesi	4-6 aa	6 aa	8-9 aa	11 aa
IGF 1 ng/dl (centile)	53 (25°)	68.4 (25°-50°)	174 (50°-95°)	267 (50°-95°)	221 (50°-95°)

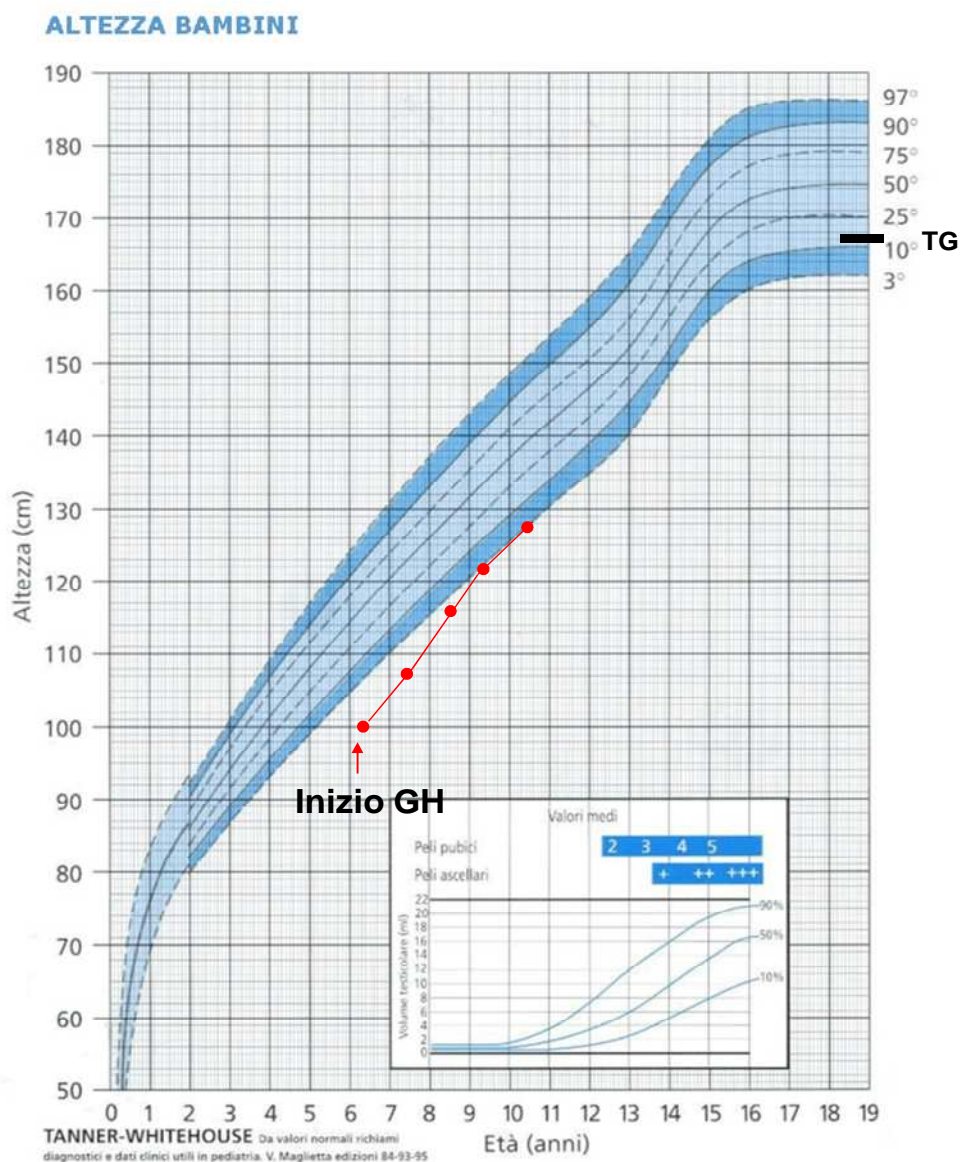


Figura 1. Curva di crescita del paziente durante la terapia con GH.

**Bibliografia**

1. Tselikas L, Rodrigues E, Jammal M et al. Dystrophie musculaire a revelation tardive. A' propos d'un nouveau patient et de 12 observations de la literature. *La Revue de medicine interne* 2011;32:181-186.
2. Bushby KM, Thambyaya M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet* 1991;337:1022-1024.
3. Bushby KM, Gardner-Medwin D. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. *J Neurol* 1993;240:98-104.
4. Eiholzer U, Boltshauser E, Frey D et al. Short stature in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Pediatr* 1988;147:602-605.
5. Rapaport D, Colletto GMDD, Vainzof E et al. Short stature: a common feature in Duchenne muscular dystrophy. *Growth Regulation* 1991;1:11-15.
6. Zatz M, Rapaport D, Pavanello RCMA et al. Nocturnal rhythm of growth hormone in Duchenne patients: effect of different doses of Mazindol and/or Cyproheptadine. *Am J Med Gen* 1989;33:457-467.
7. Nagel BHP, Mortier W, Elmlinger M et al. Short stature in Duchenne muscular dystrophy: a study of 34 patients. *Acta Paediatr* 1999;88:62-65.