



Espressione del recettore dell'ormone della crescita nelle malattie infiammatorie croniche

Daniela Maria Oliani, Benedetta Pietra, Sara Pagani, Cristina Meazza,
Alice Brambilla, Gloria Cantamessa, Chiara Gertosio, Valeria Paganelli,
Maria Beatrice Ruozi, Rossana Toggia, Annachiara Malvezzi

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Espressione del recettore dell'ormone della crescita nelle malattie infiammatorie croniche

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia infiammatoria cronica dell'età pediatrica che colpisce le articolazioni, caratterizzata da alti livelli circolanti di citochine infiammatorie. Poiché un ritardo di crescita è stato riscontrato in bambini affetti da tale patologia, sono stati valutati i fattori implicati in tale ritardo di crescita, analizzando i valori di alcune molecole coinvolte nell'asse GH/IGF, quali l'IGF-I, la GHBP e l'espressione genica del GHR sia al momento della diagnosi che due anni dopo l'inizio del trattamento della malattia. Sono stati quindi arruolati diciotto pazienti (12 maschi e 6 femmine) prepuberi che soddisfacevano i criteri diagnostici per la JIA. In tutti i soggetti sono stati inoltre valutati gli indici infiammatori (VES e PCR) e i valori sierici di IL-6. I risultati ottenuti mostrano come al secondo anno di follow up, l'altezza media è risultata essere aumentata anche se non significativamente, mentre risultavano ridotti gli indici infiammatori e i valori di IL-6. Il dato tuttavia più interessante è stato l'aumento significativo dell'espressione dell'mRNA del GHR in tutti i pazienti al follow-up rispetto al valore basale e l'aumento significativo della media dei valori di IGF-I confrontata con i livelli all'esordio di malattia. I valori sierici di IGF-I e l'espressione genica del GHR monitorati durante il corso della terapia correlano quindi con il quadro clinico, suggerendo una stretta correlazione tra fattori di crescita e processo infiammatorio.

Expression of growth hormone receptor in chronic inflammatory diseases

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory disorder of childhood that affects the joints, characterized by high circulating levels of inflammatory cytokines. As a growth retardation has been reported in children with the disease, we have evaluated the factors involved in the growth retardation, by analyzing the values of some molecules involved in the axis GH/IGF, such as IGF-I, GHBP and the gene expression of GHR both at the time of diagnosis and two years later, after the beginning of the treatment of the disease. Then eighteen patients (12 males and 6 females) have been enrolled who satisfied the diagnostic criteria for JIA. In all subjects we also have evaluated inflammatory markers (ESR and CRP) and serum IL-6. The results obtained show how in the second year of follow up, the average height was found to be increased even though not significantly, while the inflammatory indexes and the values of IL-6 were reduced. However, the data more interesting was the significant increase in mRNA expression of GHR in all patients at follow-up compared to baseline and a significant increase of the mean value of IGF-I levels compared to 'onset of illness. The serum levels of IGF-I and the gene expression of GHR monitored during the course of therapy so correlate with the clinical picture, suggesting a close correlation between growth factors and inflammatory process.

Introduzione

Il termine artrite idiopatica giovanile (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA) individua un gruppo di malattie infiammatorie croniche a carico delle articolazioni del quale fanno parte tutte le artriti di origine sconosciuta che insorgono prima del 16° anno d'età, e che abbiano una durata di almeno 6 settimane. L'attuale classificazione della JIA è stata compilata dalla International League of Associations for Rheumatology (ILAR) e comprende 7 sottotipi di artrite con eziologia sconosciuta: sono quindi escluse dalla classificazione le altre condizioni note [1].

La classificazione della JIA si basa sull'esordio e sull'estensione del coinvolgimento articolare durante i primi sei mesi. Riconosciamo una forma sistemica (10-20%) che può colpire qualunque articolazione e si associa a varie manifestazioni sistemiche (sierosite, rash cutanei, linfadenomegalia); l'oligoartrite (50-60%) che colpisce meno di quattro articolazioni, una delle quali è quasi sempre il ginocchio; la poliartrite fattore reumatoide negativa (20-30%, più di 5 articolazioni interessate) e la poliartrite fattore reumatoide positiva (5-10%, meno di cinque articolazioni interessate); l'artrite psoriasica (2-15%), associata a psoriasi, dattilite o onicolisi; l'artrite associata ad entesite (1-7%), associata ad entesite, dolore infiammatorio lombosacrale, uveite anteriore sintomatica o storia di spondilite anchilosante. Esistono infine forme di artrite indifferenziata, le cui caratteristiche non rientrano in alcuna delle categorie elencate prima, oppure con caratteristiche appartenenti a due o più categorie [2].

L'artrite idiopatica giovanile rappresenta la patologia cronica reumatica più frequente dell'infanzia. Rara al di sotto dei 6 mesi, presenta un primo picco di incidenza a 2 anni, e un secondo picco all'età di 8-9 anni. Colpisce le femmine con una frequenza 2-3 volte superiore rispetto ai maschi [2-3]. L'eziologia dell'artrite idiopatica giovanile non è nota. Si ritiene però che la patologia sia il risultato del prodotto di una predisposizione genetica e di un evento ambientale che funge da trigger (si pensa ad agenti infettivi), che scatenano una risposta immune abnorme. Questa a sua volta induce e mantiene un'infiammazione sinoviale cronica. I meccanismi di induzione di tale risposta immune sono ad oggi per lo più oscuri. Ben più noti sono invece i meccanismi e i mediatori (soprattutto Interleuchina 1 beta, Interleuchina 6 e Tumor Necrosis Factor) coinvolti nel mantenimento dell'infiammazione cronica articolare, dalla quale derivano le manifestazioni sistemiche della malattia [4-5]. Da un punto di vista clinico, le manifestazioni principali della JIA possono essere classificate in articolari (tumefazione, limitazione funzionale, dolore e rigidità mattutina variabili in relazione allo stato di attività della malattia) ed extra articolari (febbre, rash cutanei, sierositi, artralgie, complicanze oculari). Inoltre è stato invariabilmente riscontrato nei pazienti affetti un ritardo di crescita ad origine multifattoriale [1, 4-5]. Al fine di meglio comprendere tale ritardo di crescita, bisogna considerare che l'ormone della crescita (Growth Hormone, GH) stimola la crescita agendo sia direttamente sui suoi tessuti bersaglio, sia con azione mediata dal fattore di crescita insulino-simile (Insulin-Like Factor 1, IGF-1). L'interazione fra citochine pro-infiammatorie e asse GH/IGF-1 è spiegata dal fatto che ad elevati livelli di IL-6 si associano ridotti livelli di IGF-1, una riduzione della risposta dell'IGF-1 al GH e una down-regolazione epatica dell'espressione genica del recettore del GH. Un aumento dei valori di TNF α e IL-1 β invece determina l'inibizione della differenziazione condrocitaria [4, 5]. La diagnosi è essenzialmente clinica. Gli obiettivi principali del trattamento della JIA consistono nel sopprimere la sinovite cronica, controllare l'infiammazione sistemica e il dolore, evitare le deformità e migliorare la crescita [6-7].

Scopo del lavoro

Un ritardo di crescita è stato riscontrato in numerosi bambini affetti da malattie infiammatorie croniche, quali la JIA, il morbo di Crohn, la fibrosi cistica e il diabete mellito di tipo I [8].

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare i fattori implicati nel ritardo di crescita nei pazienti affetti da JIA analizzando i valori dei fattori di crescita nell'ambito dell'asse GH/IGF, quali l'IGF-I, la proteina legante il GH (Growth Hormone Binding Protein, GHBP), l'espressione genica del recettore del GH prima e due anni dopo l'inizio del trattamento della malattia infiammatoria.

Materiali e metodi

Diciotto pazienti (12 maschi e 6 femmine) prepuberi che soddisfacevano i criteri diagnostici per la JIA, secondo l'Associazione Internazionale dei Reumatologi, sono stati arruolati all'esordio di malattia nell'Unità Reumatologica dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma [9]. Il follow-up è durato due anni a partire dalla diagnosi di malattia. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti e quelle dei bambini sani arruolati come gruppo di controllo sono riportate in tabella 1. Tra i criteri di esclusione è stata considerata l'artrite sistemica, in quanto essendo essa trattata spesso con prednisone orale, potrebbe rappresentare un fattore confondente nella valutazione delle analisi riguardanti i valori ormonali e la velocità di crescita [10-11], infatti è nota la capacità dei corticosteroidi di inibire la sintesi di IGF-1 [12]. Inoltre, sono stati esclusi soggetti con JIA sistemica anche perché questa forma di artrite necessita di trattamento con anticorpi recettoriali anti IL-6, che costituiscono un fattore confondente nell'interpretazione dei valori sierici di IL-6 [13]. L'inquadramento auxologico dei soggetti reclutati per lo studio è stato effettuato mediante valutazione della statura e della velocità di crescita, associate al calcolo del Body Mass Index (BMI) per individuare i soggetti sovra- o sotto- peso, alla valutazione dello sviluppo puberale e al calcolo del target genetico.

Il dosaggio delle citochine, ed in particolare di IL-6 è stato effettuato utilizzando la tecnica ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay; Kit DuoSet ELISA Development System (R&D Systems) a sandwich. Per il dosaggio della GHBP invece è stato utilizzato un metodo ELISA (DSL-10-48100 ACTIVE hGHBP) two-step sandwich-type immunoassay. I livelli circolanti di IGF-I sono stati determinati mediante metodo IMMULITE, un dosaggio immunometrico in chemiluminescenza in fase solida. La quantizzazione dell'espressione genica del GHR è stata infine determinata mediante Real-Time PCR (Real-Time PCR 3500-Applied Biosystems) e saggi specifici (Hs00174872_m1 Applied Biosystems). Per la normalizzazione e la validazione dei dati è stato utilizzato il GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) come gene di controllo. La quantificazione relativa (QR) è stata ottenuta utilizzando il metodo $2^{-\Delta\Delta C_t}$, relativamente alla condizione di controllo ($RQ=1$). Variazioni nel quantitativo di cDNA presente nel campione sono state corrette normalizzando tutti i dati con il corrispondente livello di GAPDH presente in ogni campione [7].

Risultati

All'esordio di malattia, sono stati trovati livelli più bassi di IGF-I nei pazienti con JIA (media-0.64 SDS) (range-3.65+1.41 SDS con tre pazienti al di sotto di-2.0 SDS) rispetto a quelli nei soggetti del gruppo di controllo (media-0.1 SDS), anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa ($p=0.08$) (Fi-

gura 1). Al contrario, i livelli di GHBP erano più alti nei pazienti confrontati con i controlli ($1,455\pm 301.1$ pM/l e 889.17 ± 182.73 pM/l rispettivamente), ma questo dato non è statisticamente significativo ($p=0.085$) (Figura 2). L'espressione genica dell'mRNA specifico per il GHR era significativamente più bassa nei pazienti (RQ 3.7 ± 1.2) confrontata con quella del gruppo di controllo (RQ 8.2 ± 1.7) (Figura 3).

Due anni dopo la diagnosi, nove bambini presentavano una forma di JIA oligoarticolare persistente, due una forma oligoarticolare estesa, uno il tipo poliarticolare e uno il sottotipo psoriativo. Riguardo all'attività della malattia, all'osservazione clinica, i nove pazienti presentavano un esame reumatologico negativo. Due pazienti avevano una malattia lievemente attiva, mentre solo un paziente aveva una manifestazione extra-articolare (uveite anteriore). Al secondo anno di follow up, l'altezza media è risultata essere aumentata anche se non significativamente. In due casi, la statura è rimasta persistentemente più bassa con un valore di -2SDS, ma con un miglioramento seppur modesto (-2.12 e -2.38 alla diagnosi in confronto a -2.07 e -2.06 al follow-up). Due pazienti hanno avuto lo spurt di crescita durante il periodo di follow-up ma l'attività della malattia si è mantenuta stabile. Nella maggior parte dei pazienti è stata osservata una riduzione degli indici infiammatori. Infatti, la PCR è rimasta moderatamente elevata solo in tre pazienti e la VES è diminuita in tutti eccetto un paziente. I livelli di globuli bianchi ed emoglobina erano persistentemente normali in tutti i pazienti (Tabella 2).

Il risultato più interessante dello studio è stato l'aumento significativo ($p=0.007$) dell'espressione dell'mRNA del GHR in tutti i pazienti al follow-up rispetto al valore basale (Figure 3 e 4). Inoltre, i livelli di IL-6 sono diminuiti significativamente ($p=0.0156$) nei pazienti con JIA (90.84 ± 124.71 pg/ml all'esordio e 19.37 ± 41.01 pg/ml al follow up) (Tabella 2). Al contrario, la media dei valori di IGF-I è aumentata significativamente ($p=0.0005$) confrontata con i livelli all'esordio di malattia (0 SDS; range -1.69 a 1.70) (Figura 1). In dettaglio, in tutti eccetto un paziente abbiamo osservato un aumento nell'IGF-I. In questo paziente, l'IGF-I era più basso al follow-up che all'esordio (-0.82 SDS nel primo prelievo, -1.06 nel secondo). La diminuzione del valore di IGF-I potrebbe essere correlata con l'attività della malattia, dato che questo paziente ha presentato una complicanza oculare (uveite) pochi mesi prima. I valori di GHBP non sono cambiati in maniera significativa dopo due anni di terapia ($1,205.83\pm 924.4$ pM/L) confrontati con i livelli basali ($1,327.5\pm 1152$ pM/l) (Figura 2). Infine abbiamo osservato correlazioni significative tra l'altezza, i valori di GHBP e quelli di IGF-I al momento del follow up (altezza vs GHBP: $p=0.037$; altezza vs IGF-I: $p=0.037$; GHBP vs IGF-I: $p=0.007$).

Poiché le iniezioni locali intra-articolari di triamcinolone hexacetone o metyprednisolone possono produrre un effetto sistemico nei pazienti con JIA abbiamo analizzato separatamente i pazienti che avevano effettuato e che non avevano effettuato iniezioni intra-articolari. Non abbiamo trovato nessuna differenza significativa tra i pazienti trattati con artrocentesi (IGF-I: -0.61667 ± 0.7 ng/ml, GHBP $1,691.68\pm 778.7$ pM/l, espressione dell'mRNA del GHR 0.8955 ± 0.21 RQ) e pazienti non trattati (IGF-I: -0.5825 ± 0.39 SDS, GHBP $1336,667\pm 314.76$ pM/l, espressione dell'mRNA del GHR 5.1215 ± 1.79 RQ) [7].

Discussione

L'artrite idiopatica giovanile è associata ad elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, soprattutto l'IL-6, l'IL-1 e il TNF- α , che possono agire individualmente o in associazione ad influenzare la crescita attraverso effetti sistemici e locali sulle ossa lunghe [9, 11, 14-15]. In studi in cui sono stati misurati la secrezione dell'ormone della crescita e la risposta alla terapia con ormone della crescita nell'artrite idiopatica giovanile, è stato riscontrato che l'attività della malattia ha un effetto soppressivo sulla crescita [16-17]. Quindi, la conoscenza degli eventi patogenici nell'infiammazione è essenziale per l'identificazione di nuove strategie terapeutiche per prevenire l'infiammazione indotta dalla malattia. Alti livelli di citochine

infiammatorie, soprattutto IL-6, sono stati riportati nell'artrite idiopatica giovanile [14-15]. Anche nella nostra esperienza i livelli di IL-6 erano inizialmente elevati compatibilmente con lo stato infiammatorio. Al follow up, in accordo con la riduzione del coinvolgimento delle articolazioni, è stata osservata una diminuzione significativa nei valori di IL-6. In aggiunta a IL-6, la VES era significativamente ridotta al follow up se confrontata al valore all'esordio della malattia, come nell'artrite inattiva.

Informazioni precise sui valori di IGF- I, IGFBP e GHR in associazione con le variabili cliniche dell'attività della malattia non sono ancora disponibili. L'IGF-I è un importante fattore metabolico e mitogenico coinvolto nella crescita e nella differenziazione cellulare. Nel plasma e nei tessuti è presente legato alle proteine leganti (BP-binding protein) che sono importanti regolatori della sua attività biologica. In condizioni normali, la maggior parte dell' IGF-I circola in una forma legata ad un complesso ad alto peso molecolare, contenente l'IGFBP3 come componente attivo. È stato suggerito che questo complesso prolunghi l'emivita dell'IGF-I e aumenti la responsività cellulare alla stimolazione da parte dell' IGF-I stesso. Un altro fattore che potrebbe essere importante nel regolare la disponibilità di IGF-I è il livello di IGFBP1, che inibisce le funzioni correlate all'IGF-I, e il prodotto derivante dalla proteolisi dell'IGFBP3, che produce un frammento che si lega all'IGF-I ma con affinità ridotta. È anche noto che i fattori di crescita peptidici, specialmente l'IGF-I e le IGF-binding proteins (IGFBPs), giocano un ruolo importante nella regolazione della divisione cellulare e mantengono l'equilibrio tra sintesi e degradazione dei componenti della matrice extracellulare [12]. Il legame tra l'IGF1 e il suo recettore da avvio ad un segnale a cascata che può essere alterato dalle citochine proinfiammatorie in uno o più punti. Aumentate concentrazioni di citochine proinfiammatorie possono alterare la risposta dell'IGF-I al GH, direttamente a livello osseo o interferendo con il segnale del recettore del GH. Le citochine possono indurre l'espressione delle proteine SOCS (Suppressor Of Cytokine Signalling Protein) che down-regolano il segnale delle citochine e alterano il segnale del GH. Questo fatto può spiegare la resistenza al GH. Infatti i topi geneticamente modificati che sono carenti di SOCS 2 mostrano gigantismo accompagnato da deregolazione del segnale del GH [15].

Studi sulle concentrazioni di IGF I nella JIA mostrano risultati contrastanti, trovando valori ridotti o normali [16, 18]. In queste ricerche la maggior parte dei pazienti ha ricevuto terapia steroidea. I glucocorticoidi stessi possono alterare i valori di IGF-I, interferendo con l'asse GH-IGF I, riducendo i livelli di GH e influenzando la velocità di crescita [10, 12]. Per questa ragione, noi abbiamo deciso di studiare pazienti mai trattati con steroidi, dal momento della diagnosi fino a tutto il periodo di follow-up. Nei nostri casi, in maniera simile a studi precedenti, i livelli di IGF-I erano inferiori nei pazienti con JIA rispetto ai controlli, compatibilmente con una forma di resistenza al GH [12, 15]. Tuttavia, questo risultato non è statisticamente significativo probabilmente perché i nostri pazienti avevano una forma di artrite oligoarticolare con una storia clinica meno severa rispetto ai nostri pazienti affetti dalla forma sistemica. Nonostante ciò, l'associazione inversa tra le concentrazioni sieriche di IGF-I e IL-6 nei pazienti con JIA suggeriscono la possibilità di un legame diretto tra infiammazione e asse GH-IGF-I. Ulteriori e più ampi studi sono necessari per confermare la nostra ipotesi.

Al follow-up, il valore di IGF-I di tutti eccetto un paziente aumenta raggiungendo i valori normali. In dettaglio, l'aumento di IGF-I era significativo e coincidente con un concomitante miglioramento delle condizioni cliniche. Questo probabilmente riflette la diminuzione dell'attività infiammatoria durante il controllo della malattia. L'unico bambino che non ha mostrato un miglioramento nei valori di IGF-I era risultato affetto pochi mesi prima da una complicanza oculare dell'artrite (uveite anteriore). Questi risultati supportano la tesi che ci sia una resistenza al GH nei pazienti con JIA attiva. Noi crediamo che l'attivazione del processo infiammatorio sia il fattore più importante inibente la crescita e che le complicanze extrarticolari aggravino questo effetto. Inoltre, nel nostro lavoro, abbiamo osservato un miglioramento nell'altezza dei pazienti al follow up, in accordo con un controllo della malattia ottimale e un miglioramento nei valori di IGF-I e espressione genica del GHR. Questi risultati sottolineano il

fatto che il catch-up growth in remissione di malattia può avere una componente endocrinologica. I livelli di GHR sulla superficie cellulare sono i determinanti primari della responsività al GH [19]. Nei nostri casi, i livelli di mRNA del GHR erano significativamente più bassi alla diagnosi, in associazione con uno stato infiammatorio. Due anni dopo, quando la malattia era sotto controllo, i valori di GHR sono aumentati significativamente, in associazione con i livelli di IGF-I. Noi supponiamo che il ritorno ad uno stato di benessere dopo un periodo di malattia contribuisca all'aumento dei valori del GHR. Per quanto riguarda i valori delle GHBP i nostri risultati sono in apparente contrasto con valori uguali trovati sia in pazienti con JIA che nei controlli ma, anche se diverse condizioni cliniche sono accompagnate da ridotti livelli di GHBP, questo non è universalmente vero. Infatti in altre condizioni fisiologiche e patologiche i valori di GHBP e GHR non sono strettamente correlati. Per esempio, i livelli di GHBP nei pazienti con insensibilità al GH dovuta a mutazioni nel gene del GHR variano in accordo con il dominio compromesso del GHR: essi sono bassi quando è colpito il dominio extracellulare, alti quando è mutato il dominio intracellulare. Le GHBP possiedono proprietà tessuto specifiche, in termini di regolazione del GHR e suo clivaggio a GHBP. Inoltre, anche se la GHBP è generata soprattutto dal GHR epatico, molti altri tessuti esprimono il GHR e probabilmente contribuiscono ai livelli totali di GHBP [20]. Per quanto è a nostra conoscenza, non ci sono altri studi in Letteratura che hanno valutato l'espressione genica del GHR all'esordio di malattia e durante il follow up in bambini con JIA. Il nostro studio mostra la possibilità che ci sia un altro meccanismo attraverso il quale le citochine interagiscono con l'asse GH/IGF-I. Questo meccanismo coinvolge il GHR, prima che inizi la trasduzione del segnale.

Conclusioni

I valori sierici di IGF-I e l'espressione genica del GHR monitorati durante il corso della terapia correlano con il quadro clinico, suggerendo che l'attività della malattia è accompagnata da cambiamenti negli ormoni correlati con il sistema ipotalamo/ipofisi. Durante il controllo della malattia, l'espressione genica dell'mRNA del GHR ritorna a valori normali. Questo risultato supporta l'ipotesi di una stretta correlazione tra fattori di crescita e processo infiammatorio. L'aumento dell'espressione genica del gene del GHR potrebbe rappresentare l'outcome di un miglioramento dell'asse GH/IGF-I. Infatti, anche i livelli di IGF-I aumentano quando il processo infiammatorio acuto della JIA si riduce. Queste osservazioni stressano l'importanza di un intervento immediato nel controllo dell'attività infiammatoria per prevenire l'arresto della crescita.

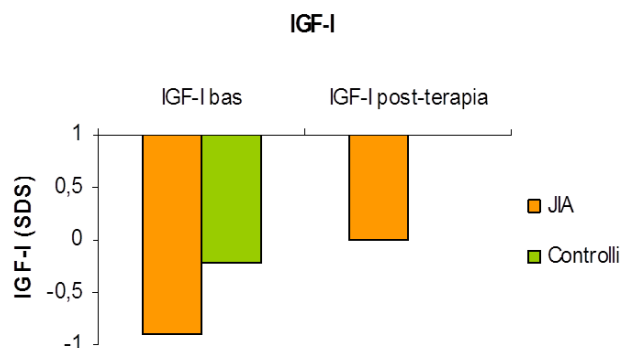
Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti al momento del reclutamento (Abbreviazioni: JIA= artrite idiopatica giovanile; VES= velocità di eritrosedimentazione; PCR= proteina C reattiva).

Caratteristiche all'arruolamento:	JIA	Gruppo di controllo
Femmine, n(%)	12 (66.6%)	Femmine 7 (53.8%)
Maschi, n(%)	6 (33.4%)	Maschi 6 (46.2%)
Età media	7.6 anni	8.6 anni
Sottotipi di malattia:		
• oligoarticolare, n(%)	16 casi (88.8%)	
• poliarticolare, n(%)	1 caso (5.6%)	
• psoriasica, n(%)	1 caso (5.6%)	
Positività agli anticorpi antinucleo, n(%)	16 casi (88.8%)	
Terapia:		
• farmaci anti-infiammatori non steroidei	13 casi (72.2%)	
• nessuna terapia	5 casi (38.5%)	
Peso (DS), media e range	0.03 (-2.12 /2.38)	-0.86 (-1.6/0.98)
VES (mm/h), valori medi e valori normali	49 (<20)	
PCR (mg/dl), valori medi e valori normali	3 (<0.05)	

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con JIA all'esordio e alla fine del follow-up.

Caratteristiche	Esordio della malattia	Termine del follow up
Femmine, n(%)	12 (66.6%)	8 (61%)
Età all'arruolamento, anni, media	7.6 anni	
Sottotipi di artrite idiopatica giovanile:		
• oligoarticolare, n(%)	16 casi (88.8%)	11 casi
• poliarticolare, n(%)	1 caso (5.6%)	1 caso
• psoriasica, n(%)	1 caso (5.6%)	1 caso
Terapia:		
• farmaci anti-infiammatori non steroidei	13 casi (72.2%)	
• nessuna terapia	5 casi (38.5%)	
IL-6 (pg/ml)	90.84±36.04	19.37±11.85 (p=0.0156)
Altezza (SD), media e range	0.03 (-2.12 /2.38)	0.41±1.46 SDS
VES (mm/h), media e valore normale	49 (<20)	12.9 mm/h (p=0.0039)
PCR (mg/dl), media e valore normale	3 (<0.05)	1.92 (vn<0.5)

**Figura 1. Confronto dei livelli di IGF-I riscontrati all'esordio della malattia in bambini con JIA, rispetto ai valori riscontrati nei soggetti del gruppo di controllo, e livelli di IGF-I misurati dopo due anni di terapia.**

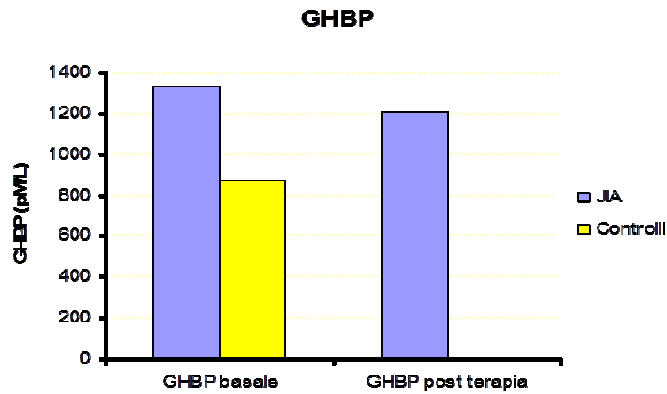


Figura 2. Confronto dei livelli di GHBP riscontrati all'esordio della malattia in bambini con JIA, rispetto ai valori riscontrati nei soggetti del gruppo di controllo, e valori di GHBP misurati dopo due anni di terapia.

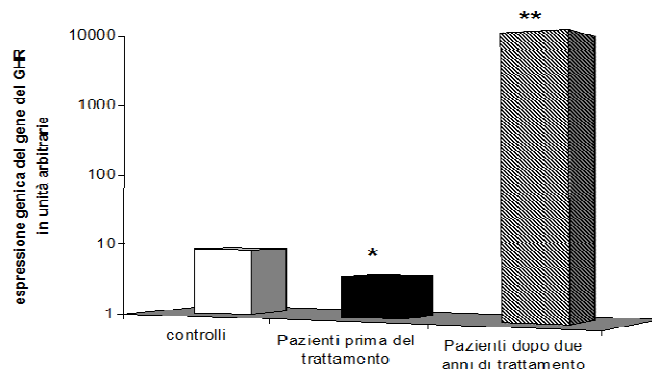


Figura 3. Confronto dei livelli di espressione genica del GHR riscontrati all'esordio della malattia in bambini con JIA, rispetto ai valori riscontrati nei soggetti del gruppo di controllo, e valori di espressione genica del GHR misurati dopo due anni di terapia.

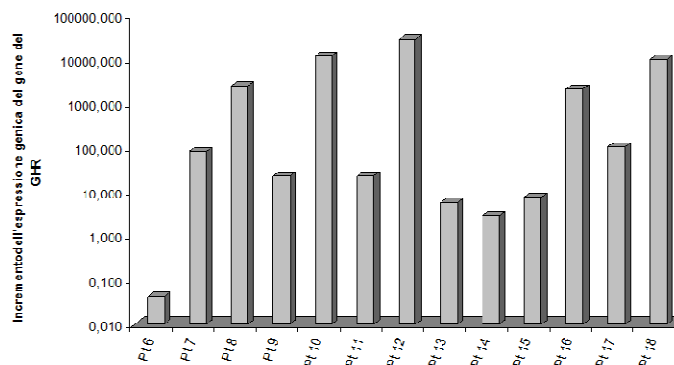


Figura 4. Incremento dell'espressione genica dell'mRNA del GHR in tutti i pazienti durante il follow up rispetto ai valori basali.

Bibliografia

1. Dannecker GE, Quartier P. Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification, Clinical Presentation and Current Treatments. *Horm Res* 2009;72:4-12.
2. Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. *Aust Fam Phys* 2010;39:630-636.
3. Fundarò C. La pediatria... entra in classe. I edizione. *Vita e pensiero*, Milano, Italia, 2006.
4. Castello MA. Manuale di pediatria. I edizione. *Piccin*, Padova, Italia, 2007.
5. Zorzin LR. Reumatologia dell'età evolutiva. I edizione. *Piccin*, Padova, Italia, 2002.
6. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ et al. Primer on the Rheumatic Diseases. XIII edizione. *Springer*, Boston, USA, 2007.
7. Bozzola E, Pagani S, Meazza C et al. Changes in Growth Hormone Receptor gene expression during therapy in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Horm Res Paediatr* 2012;77:52-58.
8. Lieskovska J, Guo D, Derman E. IL-6 overexpression brings about growth impairment potentially through a GH receptor defect. *Growth Hormone & IGF Research* 2002;12:388-398.
9. Saha MT, Verronen P, Laippala P et al. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1999;88:724-728.
10. Simon D, Fernando C, Czernichow P et al. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with long term glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29:1296-1300.
11. Wang SJ, Yang YH, Lin YT et al. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21:363-368.
12. Guszczyn T, Rzeczycka J, Popko J. IGF-I and IGF-binding proteins in articular exudates of children with post-traumatic knee damage and juvenile idiopathic arthritis. *Pathobiology* 2009;76:260-266.
13. Mircic M, Kavanaugh A. Inhibition of IL6 in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Exp Cell Res* 2011;317:1286-1292.
14. Souza LS, Machado SH, Brenol CV et al. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2265-2271.
15. MacRae VE, Wong SC, Farquharson C et al. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Med* 2006;18:1011-1018.
16. Bechtold S, Ripperger P, Muhlbayer D et al. GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two year controlled study on growth and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5737-5744.
17. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3013-3018.
18. Allen RC, Jimenez M, Cowell CT. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:602-606.
19. Flores-Morales A, Greenhalgh CJ, Norstedt G et al. Negative regulation of growth hormone receptor signaling. *Mol Endocrinol* 2006;20:241-253.
20. Bresson JL, Jeay S, Gagnerault MC et al. Growth hormone (GH) and prolactin receptors in human peripheral blood mononuclear cells: relation with age and GH-binding protein. *Endocrinology* 1999;140:3203-3209.