



# NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE  
AND PRACTICE

## GHD severo e sindrome ROHHAD(NET)

**Federico Baronio**  
*Endocrinologia Pediatrica*  
*AOU S.Orsola-Malpighi di Bologna*

# Abstract

**Caso clinico** Bambina di 6 anni e 3 mesi giunta alla nostra osservazione per arresto della crescita associato a polifagia e rapido incremento ponderale (+ 8 kg) da 12 mesi : statura -2,6 SDS, BMI +1,4 SDS. Viene diagnosticato un GHD isolato (picco GH a 2 test farmacologici <1 ng/ml, IGF-1 38 ng/ml), associato a iperprolattinemia (145 ng/ml) con quadro RM sella- ipotalamo negativo. I livelli delle restanti tropine ipofisarie risultano normali. Nella ipotesi di una «forma iniziale» di sindrome ROHHAD(NET) (Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, autonomic dysregulation and neural crest tumor) è stata eseguita una RMN della colonna vertebrale che ha identificato una piccola formazione espansiva (2 cm) di verosimile natura ectodermica in regione presacrale. Pertanto nel corso dei sei mesi successivi sono state eseguite RMN seriate che non hanno evidenziato evolutività della neoformazione , dosaggio dei markers tumorali, acidi vanilmandelico e omovanillico e catecolamine urinarie i quali sono sempre rientrati nella norma. Lo studio polisonnografico non mostrava alterazioni della saturazione d'ossigeno, né apnee. Pertanto per il quadro di deficit di GH severo e arresto della crescita staturale viene impostata una terapia con hGH a basso dosaggio calcolata sul peso ideale (0.023 mg/kg/die) e impostato approccio dietetico-comportamentale atto a limitare l'eccessivo incremento ponderale. Dosaggio della IGF-1 dopo 3 mesi di terapia: 79 ng/ml, con normali livelli di TSH, fT4, ACTH e cortisolo, iperprolattinemia in riduzione (72 ng/ml). I parametri auxologici, il dosaggio dei livelli di IGF1 e la funzione anteipofisaria, la glicoregolazione e bilancio idroelettroliti sono stati monitorati ogni 6 mesi insieme a controllo RMN della lesione presacrale e i marker tumorali / neurometabolici.

**Risultati** La crescita è ripresa regolarmente con guadagno staturale progressivo negli anni successivi, associato a grave incremento ponderale marcatamente peggiorato negli ultimi 24 mesi. La dose di hGH ( range 0,015-0,023 mg/kg/die) è sempre stata titolata sui livelli di IGF1 (ultimo controllo 460 ng/ml) e la velocità di crescita. Non sono comparsi deficit di altre tropine ipofisarie, i livelli di prolattina si sono progressivamente ridotti e stabilizzati negli ultimi 4 anni attorno a 60 ng/ml ( vn 3,3-26,7). La paziente ha recentemente sviluppato resistenza all'insulina con HbA1C ai limiti superiori di norma (42 %) . All'ultimo controllo ( età 12 anni e 3 mesi) la statura è 143 cm (-1,39 SDS , guadagno di +1,2 SDS da inizio terapia con hGH, target height 0,24 SDS) , il BMI è +3,1 SDS, fase puberale G3 .

**Conclusioni.** La terapia sostitutiva con hGH , a basso dosaggio, ha consentito un miglioramento significativo della velocità di crescita e non ha avuto impatto sulla neoformazione presacrale. Il nostro caso sembra confermare che nei soggetti precocemente identificati con sospetta sindrome ROHHAD(NET) il grave incremento ponderale non è contrastabile con l'approccio dietetico-comportamentale, né è limitato dalla terapia con hGH. In questi pazienti e' pertanto probabilmente necessario individuare una strategia farmacologica (insulin sensitizers) e/o chirurgica ( bariatrica) integrata alla terapia ormonale sostitutiva atta contrastare la sindrome metabolica, a ridurre il BMI e a cercare di prevenire la possibile insorgenza di insufficienza respiratoria potenzialmente letale.

# Background

- La sindrome ROHHAD si caratterizza per la comparsa di una grave insufficienza respiratoria associata a vari disturbi della funzione ipotalamo ipofisaria, alterazioni comportamentali e disturbi della sistema nervoso vegetativo in soggetti con obesità rapidamente ingravescente insorta nei primi 4 anni di vita . In circa il 50% dei casi si associano tumori di neuroectodermica (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma) e in questo caso prende il nome di ROHHADD-NET.
- La eziologia e patogenesi ad oggi non è ancora definitivamente nota ( malattia autoimmune?), né sono state descritte mutazioni genetiche associate. In alcuni soggetti il quadro clinico può non essere completo nelle prima decade di vita poiché i sintomi possono comparire ad età variabili in successione nel tempo come descritto in una recente review (Harvengt et al JCE&M 2020;105(7):2119–2131 )

# Caso clinico

## Anamnesi personale:

primogenita, nata a 41 settimane di EG. Peso neonatale 2950 g, lunghezza 47,5 cm. Adattamento neonatale regolare.

## Anamnesi familiare:

Non consanguineità nei genitori né occorrenza di patologia genetica.

Padre: statura 178 cm.

Madre: menarca a 11 anni, statura 168 cm.

Sorella di 8 anni in buone condizioni di salute

# Prima visita

## A età 6 anni e 3 mesi:

Visita endocrinologica per scarso accrescimento:

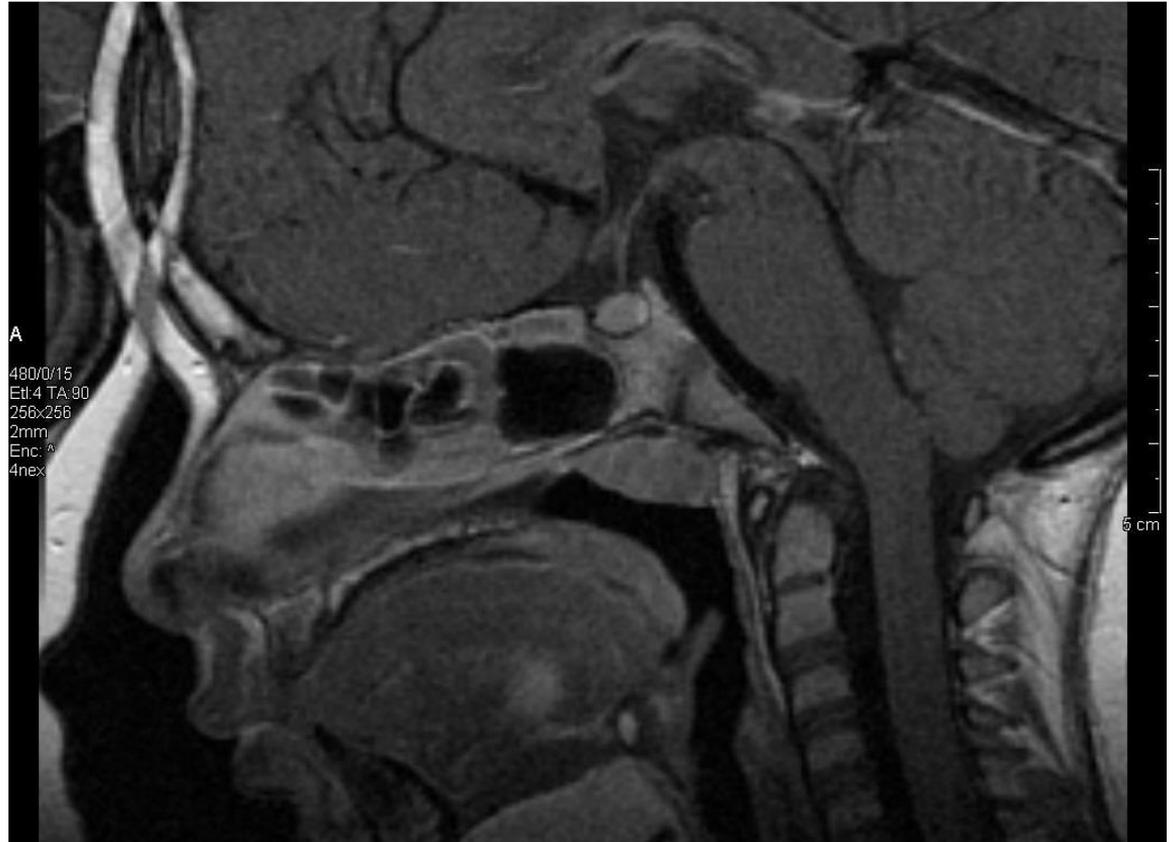
- **Altezza: 105 cm (< 3° pc, -2,63 SDS)** TH: ( 50° pc)
- **Peso: 22,5 kg ( 50° pc)**
- **BMI: 20 ( 90° pc)**
- **Stadio puberale: PH 1 B1**

## A età 6 anni 11 mesi:

- **Emocromo nella norma, ab per celiachia negativi, TSH 3,83 microIU/mL (0.27-4.20), FT4 11,8 pg/ml (9.0-17.0), ACTH 14 pg/mL (5-60), cortisolo 138 ng/mL (62-194), glucosio 71 mg/dL, insulina 4,8 microU/mL, IGF-1 38 ng/mL (53-382), esame urine nella norma, cortisolo libero urinario 45,7 microgr/die (36-137) Prolattina 145 ng/ml**
- **Arginina test: picco GH 0,8 ng/mL**
- **RM encefalo + sella: nella norma le strutture ipotalamo ipofisarie**

## RMN sella con e senza mdc con sistema 1.5 Tesla:

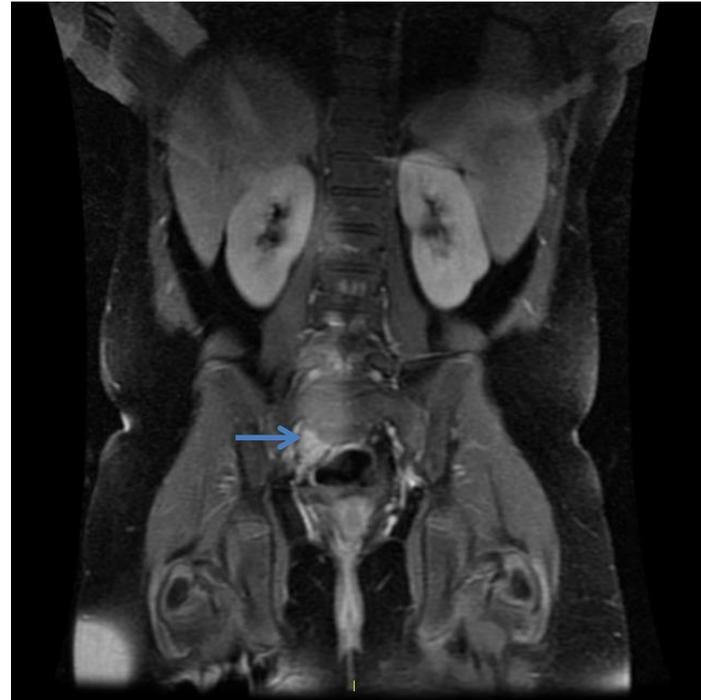
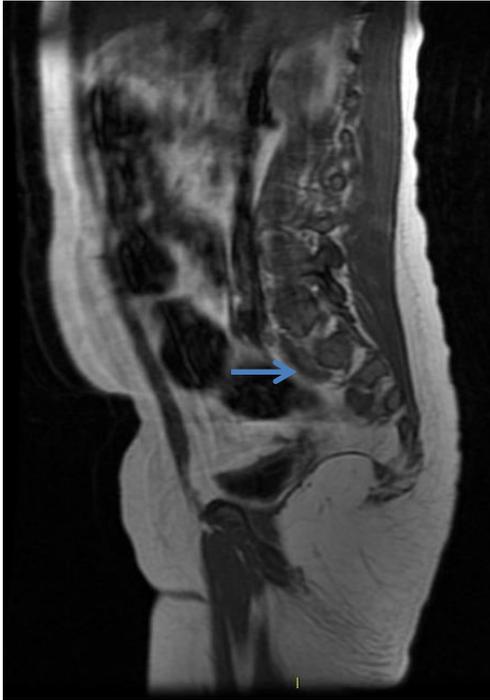
L'adenoipofisi ha normale morfologia; dopo somministrazione di mdc non si apprezzano significative aree di ritardata impregnazione contrastografica. Peduncolo ipofisario in asse



# RMN colonna vertebrale:

## Sospetto ROHHAD-NET

Piccola lesione espansiva 2 cm di diametro S1-S2



CATECOLAMINE PLASMATICHE E URINARIE NELLA NORMA

# Ulteriori indagini

- polisonnografia: nella norma

**Dopo 3 e 6 mesi :**

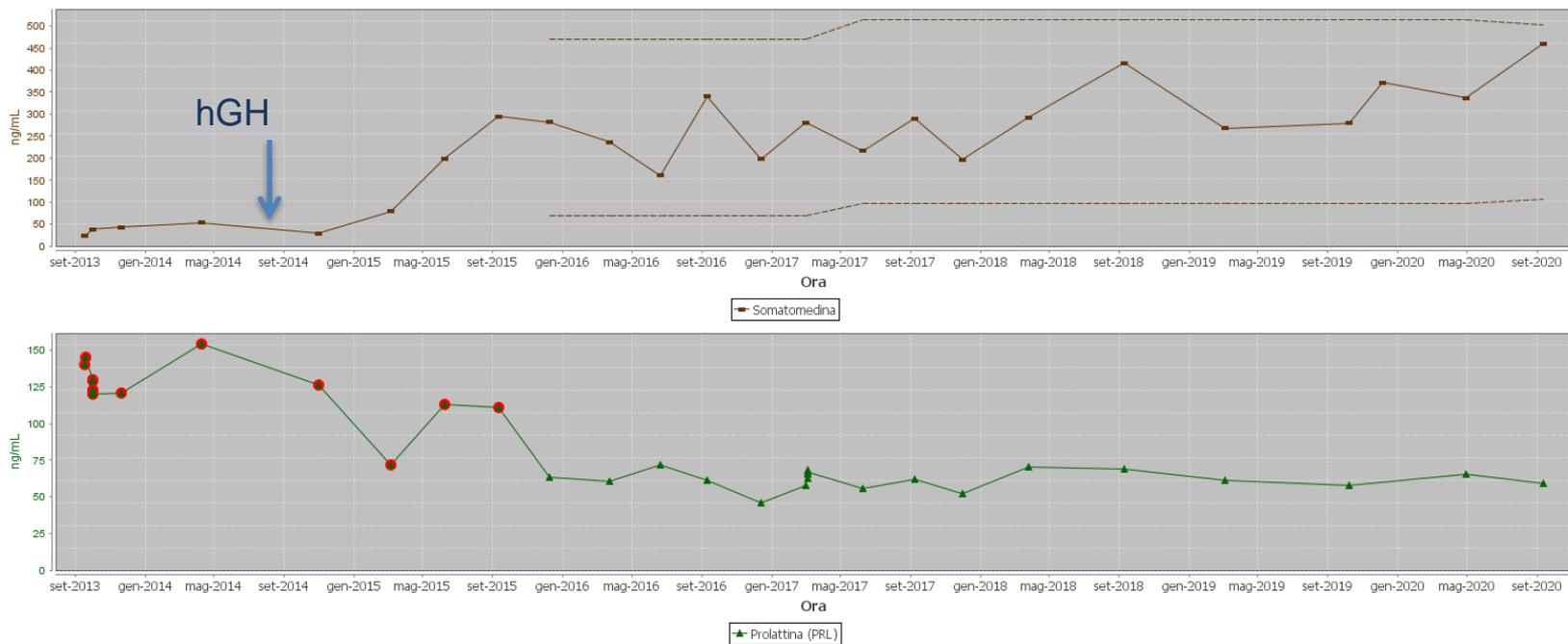
- Ripetuta RMN colonna vertebrale : quadro invariato

# Diagnosi e terapia con hGH

- **Sospetta sindrome ROHHAD-NET con grave deficit di GH**
- Decisione terapeutica: Inizia terapia con HGH a basso dosaggio calcolata sul peso ideale (0.023 mg/kg/die).
- Dosaggio della IGF-1 dopo 3 mesi di terapia di 79 ng/ml, con normali livelli di TSH, fT4, ACTH e cortisolo, iperprolattinemia in lieve riduzione (72 ng/ml).
- La terapia viene proseguita con dosaggio HGH ( range 0,015-0,023 mg/kg/die) titolato sui livelli di IGF1 (ultimo controllo 460 ng/ml) e la velocità di crescita

# Follow up in trattamento con hGH

- RMN colonna vertebrale eseguita ogni 6 mesi per 4 anni e poi ogni anno: quadro invariato



# Follow up

- Controllo RMN colonna semestrale per 4 anni poi annuale: stazionario
- Approccio dietetico comportamentale per obesità: dieta e attività fisica
- Visite endocrinologiche con esami metabolici, markers e catecolamine urinarie

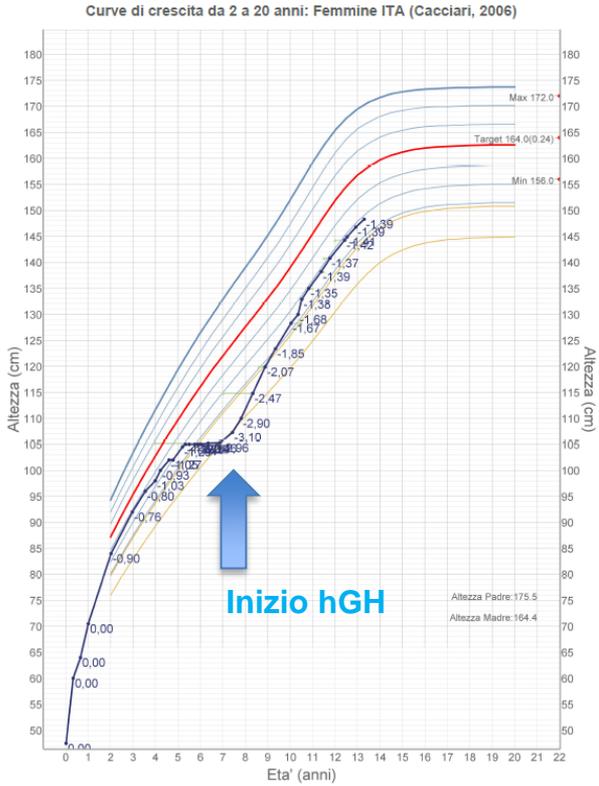
# Follow-up Ultimo controllo

Età 12 anni 3 mesi (6 anni di terapia con hGH)

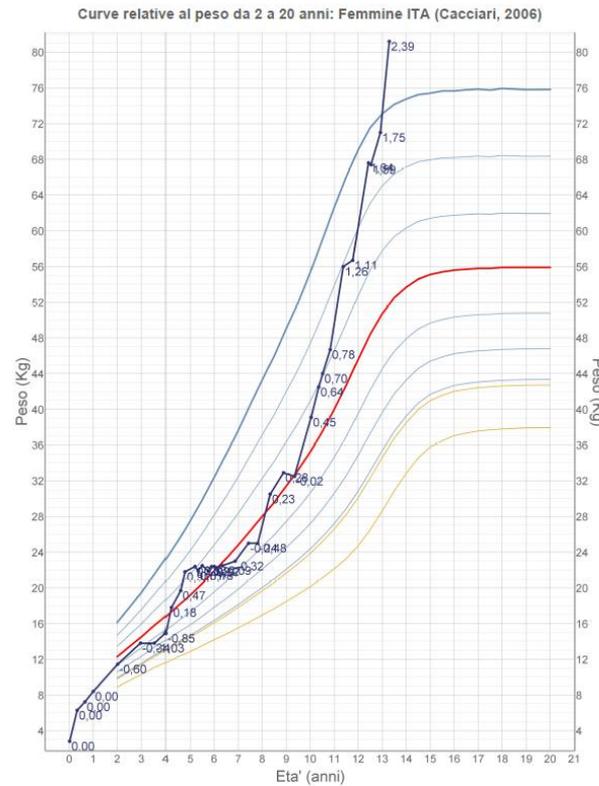
- Altezza: 143 cm (10° pc, -1.39 SDS)
- Guadagno staturale +1,2 SDS
- Peso: 81kg (99° pc)
- BMI: 31.36 (>>99° pc +3,1 SDS)
- Dose hGH: 0.02 mg/kg/die per 6 giorni/settimana sul peso ideale
- IGF1 460 ng/ml
- Glicemia 69 mg/dl, insulina 61,5 micU/ml , HOMA-R 10

# Curve di crescita

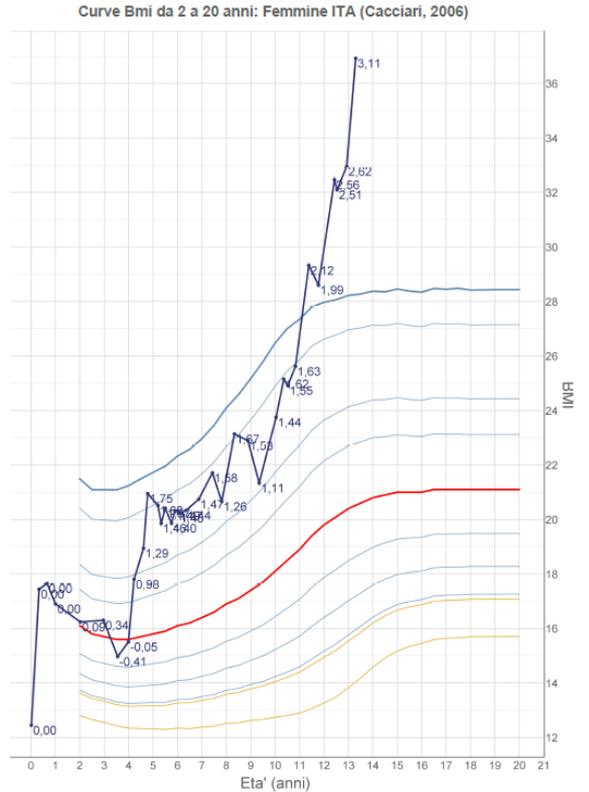
## Altezza



## Peso



## BMI



# Conclusioni

- La terapia sostitutiva con hGH , a basso dosaggio ha consentito al momento un miglioramento significativo della statura ( +1,3 SDS) e non ha avuto impatto sulla neoformazione pre sacrale.
- Il nostro caso sembra confermare che nei soggetti precocemente identificati con sospetta sindrome ROHHAD(NET) il grave incremento ponderale non è contrastabile con l'approccio dietetico-comportamentale, né è limitato dalla terapia con hGH.
- In questi pazienti e' pertanto probabilmente necessario individuare una strategia farmacologica (insulin sensitizers) e/o chirurgica ( bariatrica) integrata alla terapia ormonale sostitutiva atta contrastare la sindrome metabolica, a ridurre il BMI e a cercare di prevenire la possibile insorgenza di insufficienza respiratoria potenzialmente letale.