



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

Cum grano salis... Pueri crescunt.

Associazione tra Sindrome di Bartter e deficit di ormone della crescita in tre fratelli.

Ilaria Brambilla, MD, PhD
Ambulatorio Auxo-Endocrinologia e Ginecologia Pediatrica
Clinica Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Abstract



La sindrome di Bartter (SB) è una rara tubulopatia ereditaria con perdita salina, caratterizzata da un ampio spettro fenotipico e classificata in cinque tipi, ognuno dei quali dovuto a una specifica mutazione genetica che altera il trasporto ionico di potassio, cloro e sodio a livello del tratto spesso dell'ansa di Henle. A seconda della forma si può manifestare nel periodo neonatale o nella prima infanzia con poliuria, polidipsia, stipsi, astenia, crampi muscolari e scarso accrescimento; inoltre, nel tipo 4 si associa sordità neurosensoriale. Il trattamento si avvale di supplementazione di sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio e indometacina, la quale sembra migliorare la funzionalità renale a lungo termine. Le complicanze principali sono rappresentate da nefrocalinosi, aritmie cardiache, insufficienza renale cronica, osteoporosi e ritardo di crescita. Quest'ultima sembra migliorare con la supplementazione salina. In letteratura è stata descritta un'associazione tra la sindrome di Bartter e il deficit di ormone della crescita; benché siano sconosciute le basi eziopatogenetiche, tale associazione sarebbe da ricercarsi nei casi in cui non sia stato ottenuto un miglioramento del ritmo accrescitivo nonostante l'adeguata gestione terapeutica. I casi finora descritti sono dieci. In questi la diagnosi di SB è stata attribuita in sei pazienti su dieci sulla base della presentazione clinica e degli esami ematochimici, senza esecuzione di analisi genetica; solamente per quattro pazienti conosciamo la specifica mutazione genetica.

Di seguito si riporta il caso di tre fratelli, figli di genitori non consanguinei, affetti da SB di tipo 3 e contestuale deficit di ormone della crescita, diagnosticato per persistente rallentamento della velocità di crescita, nonostante l'impostazione di una adeguata supplementazione di potassio per via orale.

Presentazione del caso

Il caso riportato riguarda tre fratelli – due femmine e un maschio - affetti da SB di tipo 3 che sono giunti all'attenzione dell'Ambulatorio di Auxo-Endocrinologia e Ginecologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo per bassa statura con rallentamento della velocità di crescita, nonostante una corretta gestione terapeutica della patologia renale. La diagnosi di Sindrome di Bartter è stata posta sulla base di aspetti clinici e biochimici e ha ottenuto conferma mediante analisi molecolare.

Tutti e tre i bambini hanno effettuato accertamenti per escludere la presenza di altre possibili cause di ipostaturalità, quali malassorbimenti intestinali, alterazioni della funzionalità tiroidea, patologie croniche diverse dalla SB.

Un test GH-arginina, patologico, seguito da un test GH-glucagone di conferma, ha consentito in tutti e tre i casi di porre diagnosi di deficit di GH (in un caso totale, in due parziale), avvalorato da un'età ossea ritardata e dal riscontro di livelli basali di IGF-1 (*insulin-like growing factor 1*) collocati al di sotto dei *range* di riferimento per età e sesso. A un anno dall'inizio del trattamento con somatropina ricombinante, si è assistito a un globale miglioramento della velocità di crescita, con buona aderenza alla terapia, senza insorgenza di effetti collaterali noti.



Presentazione del caso

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 1

F, maschio, primogenito, nato a termine dopo gravidanza caratterizzata da ploidramnios; PN 3200 g (AGA).

All'età di 6 anni, **diagnosi di SB tipo 3**

Analisi molecolare CLCNKB: eterozigosi per (c.2 T>G/ΔExon1-19)

Supplementazione orale di KCl per livelli di potassio pari a 2.6 mEq/L

A 10 aa e 8/12 valutato presso l'Ambulatorio di Endocrinologia per **bassa statura:**

Altezza: 122.6 cm (<3° centile, - 3.48 SDS)

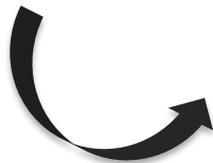
Peso: 22.6 kg (<3° centile, - 3.31 SDS)

BMI: 15.2 kg/m² (3-10° centile, - 1.76 SDS)

DIAGNOSTICA

- ❖ Escluse malattia celiaca, tireopatia, malattie d'organo diverse da SB, etc
- ❖ Età ossea secondo *Greulich&Pyle* ritardata di 1 anno e 1/2
- ❖ Test da stimolo con **arginina**: picco GH 0.4 ng/ml
- ❖ Test da stimolo con **glucagone**: picco GH 0.4 ng/ml (cut-off 8 ng/ml)
- ❖ IGF -1: 42,4 ng/ml (- 4.30 SDS)
- ❖ **RMN encefalo nella norma**

DEFICIT TOTALE DI ORMONE DELLA CRESCITA



Presentazione del caso

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 2

S., secondogenita, nata alla 36° settimana di età gestazionale, dopo gravidanza caratterizzata da polidramnios; PN 2920 g (AGA).

All'età di 2 anni e 1/2, **diagnosi di SB tipo 3**

Analisi molecolare CLCNKB: eterozigosi per (c.2 T>G/ΔExon1-19)

Supplementazione orale di KCl per livelli di potassio pari a 2.7 mEq/L

A 3 anni valutata presso l'Ambulatorio di Endocrinologia per **bassa statura:**

Altezza: 82.8 cm (<3° centile, - 3.32 SDS)

Peso 10.7 kg (<3° centile, - 2.64 SDS)

BMI 15.6 kg/m² (50° centile, - 0.05 SDS)

DIAGNOSTICA

- ❖ Escluse malattia celiaca, tireopatia, malattie d'organo diverse da SB, etc
- ❖ Età ossea secondo *Greulich&Pyle* ritardata di 1 anno
- ❖ Test da stimolo con **arginina**: picco GH 5.3 ng/ml
- ❖ Test da stimolo con **glucagone**: picco GH 8.1 ng/ml (cut-off 10 ng/ml)
- ❖ IGF-1 32 ng/ml (- 3.46 SDS)
- ❖ **RMN encefalo nella norma**

DEFICIT PARZIALE DI ORMONE DELLA CRESCITA



Presentazione del caso

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 3

G., terzogenita, nata a termine, dopo gravidanza normodecorsa. Nessuna complicanza in epoca perinatale. PN 3200 g (AGA).

All'età di 4 anni, **diagnosi di SB tipo 3**

Analisi molecolare CLCNKB: eterozigosi per (c.2 T>G/ Δ Exon1-19)

Nessuna terapia con KCl per livelli di potassio pari a 3.2 mEq/L

All'età di 5 aa e 3/12 valutazione auxologica per **bassa statura:**

Altezza 96.5 cm (< 3° centile, - 3.03 SDS)

Peso 12.6 kg (<3° centile, - 3.43 SDS)

BMI 13.5 kg/m² (3° centile, -1.66 SDS)

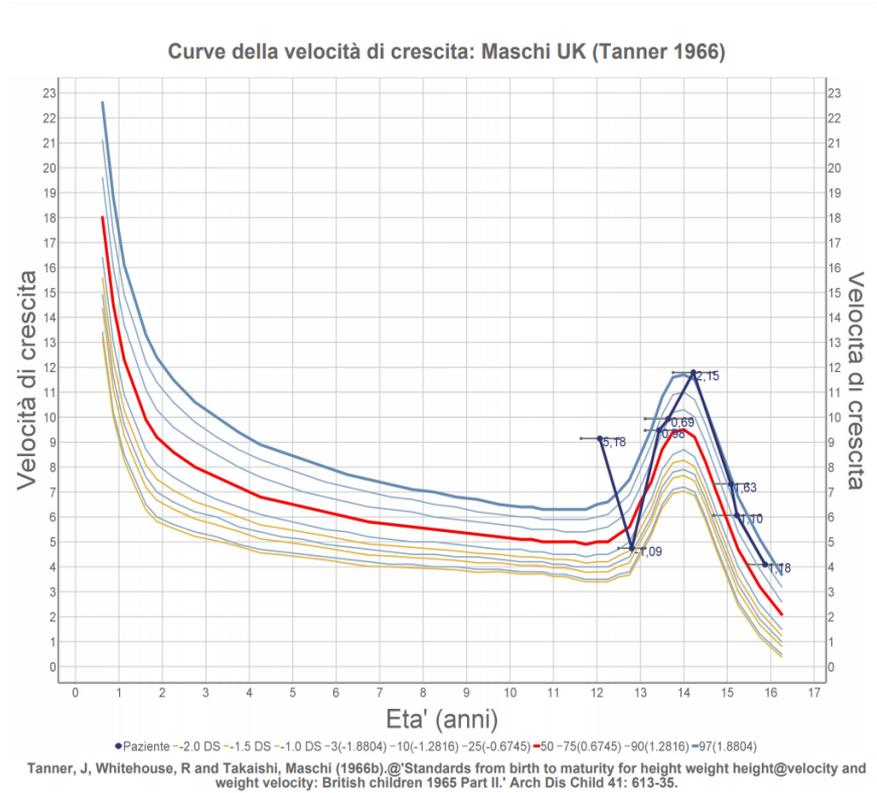
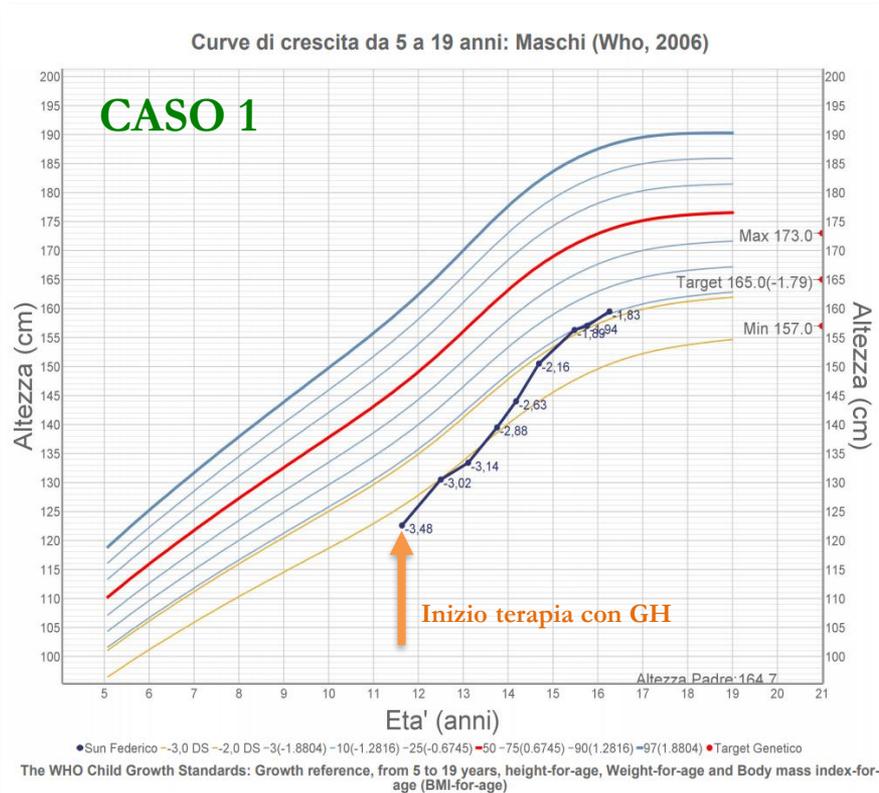
DIAGNOSTICA

- ❖ Escluse malattia celiaca, tireopatia, malattie d'organo diverse da SB, etc
- ❖ Età ossea secondo *Greulich&Pyle* corrispondente all'anagrafica
- ❖ Test da stimolo con **arginina**: picco GH 5.4 ng/ml
- ❖ Test da stimolo con **glucagone**: picco GH pari a 6.3 ng/ml (cut-off 8 ng/ml)
- ❖ IGF 38.7 ng/ml (- 2.89 SDS)
- ❖ **RMN encefalo nella norma**

DEFICIT PARZIALE DI ORMONE DELLA CRESCITA



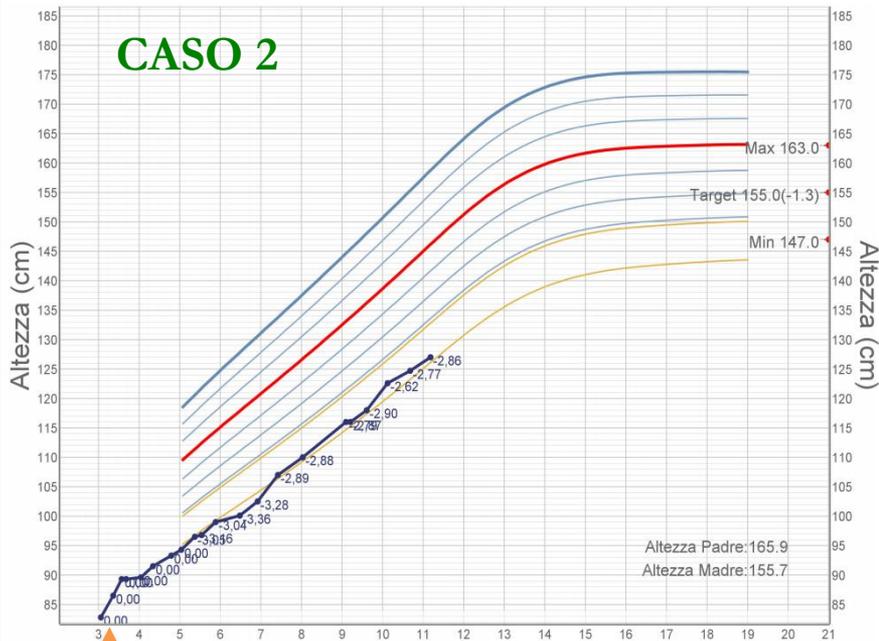
Presentazione del caso



Presentazione del caso



Curve di crescita da 5 a 19 anni: Femmine (Who, 2006)

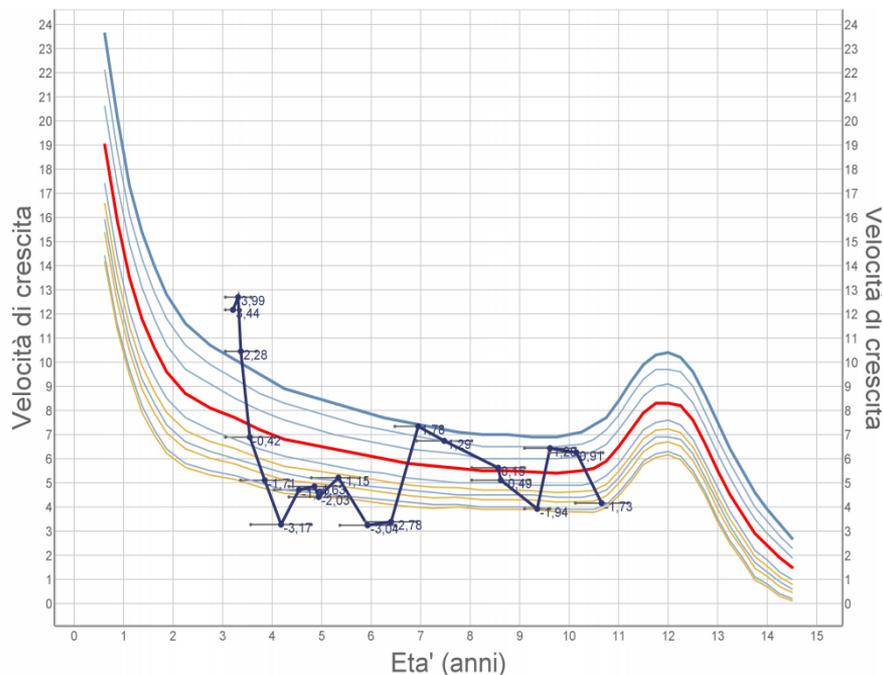


Inizio terapia con GH Eta' (anni)

● SU Sofia -3,0 DS -2,0 DS -3(-1.8804) -10(-1.2816) -25(-0.6745) -50 -75(0.6745) -90(1.2816) -97(1.8804) ● Target Genetico

The WHO Child Growth Standards: Growth reference, from 5 to 19 years, height-for-age, Weight-for-age and Body mass index-for-age (BMI-for-age)

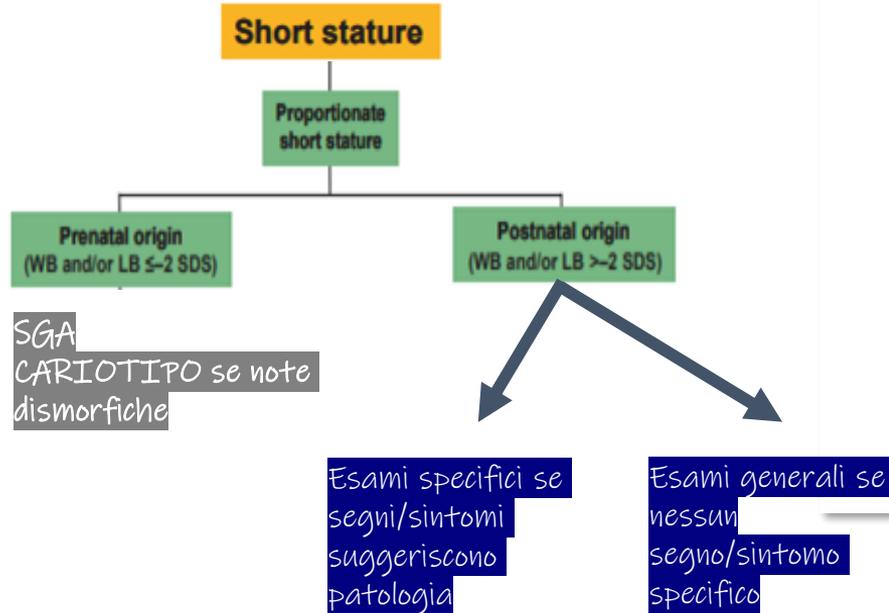
Curve della velocità di crescita: Femmine UK (Tanner 1966)



● Paziente -2,0 DS -1,5 DS -1,0 DS -3(-1.8804) -10(-1.2816) -25(-0.6745) -50 -75(0.6745) -90(1.2816) -97(1.8804)

Tanner, J, Whitehouse, R and Takaishi, Maschi (1966b).@Standards from birth to maturity for height weight height@velocity and weight velocity: British children 1965 Part II.' Arch Dis Child 41: 613-35.

Background



Emocromo con formula leucocitaria
Ferritina
PCR
Funzionalità epato-renale
Esame urine
Screening sierologico per malattia celiaca
Funzionalità tiroidea (TSH e FT4)
IGF-1 e IGFBP-3
Metabolismo calcio-fosforico
Cariogramma in tutte le femminucce e nella gran parte dei maschietti

Se anormali e/o se riduzione patologica della vc ai controlli ogni 6 mesi



Background



ALLA NASCITA: microgenitalismo, ipoglicemia neonatale, ittero protratto

SEGNII CLINICI DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA

- Bassa statura armonica
- Aspetto infantile, voce acuta
- Fronte ampia e bombata (*facies* da bambola), capelli fini
- Naso a sella e piccolo
- Ipoplasi modesta dello splancnocranio
- Ritardata eruzione dentaria
- Modesto eccesso di adipe prevalentemente al tronco
- Sviluppo neuromotorio e intelligenza normali
- Età ossea ritardata
- Velocità di crescita ridotta



Background

Il **DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA** in età pediatrica può essere:

- ❑ Primitivamente ipofisario (deficit di GH **idiopatico** → maggior parte dei casi)
- ❑ Secondario ad alterazioni ipotalamiche

Stabilita la diagnosi, va infatti **sempre richiesta una RM della regione ipotalamo-ipofisi e/o dell'encefalo** per la ricerca di possibili cause organiche e/o anomalie morfologiche:

Alterazioni strutturali della regione ipotalamo-ipofisi (aplasia/ipoplasia ipofisaria, displasia setto-ottica, fusione neuro-adenoipofisi, anomalie di discesa, *empty* sella completa o parziale)

Tumori intrasellari (adenoma, craniofaringioma, glioma del chiasma ottico) o **tumori ipotalamici**

Altre cause possono essere:

Danni tissutali non tumorali (traumi neonatali o infantili, processi infettivi, irradiazioni, emocromatosi o talassemia major con danno da accumulo di ferro)

Deprivazione affettiva

Deficit di GH geneticamente trasmesso (5-10%)



Background

LE CAUSE DI BASSA STATURA



Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE



Normale processo di accrescimento	Forme genetiche con compromissione endocrina non primitiva
Ritardo costituzionale di crescita Bassa statura familiare	IUGR Anomalie del gene SHOX Sindrome di Turner RASopatie (sindrome di Noonan) Sindrome di Prader-Willi Altre forme sindromiche e pluridismorfiche
Difetti ormonali	Cause non primitivamente ormonali
<i>Difetti congeniti del sistema GH-IGF1</i> Difetti della linea mediana Agenesia dell'ipofisi Anomalie anatomiche della regione ipotalamo- ipofisaria Forma idiopatica Insensibilità al GH	<i>Malattie cardiovascolari</i> Insufficienza cardiovascolare congestizia <i>Malattie polmonari</i> Fibrosi cistica, asma severo cronico <i>Malattie intestinali</i> Celiachia Malattie infiammatorie intestinali Anomalie congenite od acquisite dell'intestino <i>Malnutrizione</i> Basso intake calorico <i>Disordini epatici</i> <i>Disordini ematologici</i> <i>Malattie renali</i> Uremia, sindrome di Fanconi, acidosi tubulare Insufficienza renale cronica <i>Artrite reumatoide giovanile</i> <i>Errori congeniti del metabolismo</i> <i>Malattie del Sistema Nervoso Centrale</i> <i>Displasie ossee</i>
<i>Difetti acquisiti</i> Tumori ipotalamo-ipofisari Istiocitosi X Malattie infiammatorie del SNC Idrocefalo Traumi cranici Malattie congenite del SNC (MELAS, MERF, anomalie vascolari...)	
<i>Altri disturbi endocrini</i> Ipotiroidismo congenito ed acquisito Bassa statura psicosociale Sindrome e malattia di Cushing Cushing iatrogeno Disordini della Vitamina D Rachitismo ipofosforemico Pseudoipoparatiroidismo Diabete tipo 1 in condizioni di prolungato non adeguato controllo metabolico	

Background

DETERMINA 16 aprile 2020

Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 617/2014. (Determina n. 458/2020). (20A02428) (GU Serie Generale n.117 del 08-05-2020)



Bassa statura da deficit di GH

I. Parametri clinico - auxologici

a) statura ≤ -3 DS;

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocita' di crescita/anno $\leq -1,0$ DS per eta' e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di $0,5$ DS/anno per l'eta' nei bambini di eta' superiore a due anni;

oppure

c) statura $\leq -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocita' di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocita' di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

II. Parametri di laboratorio

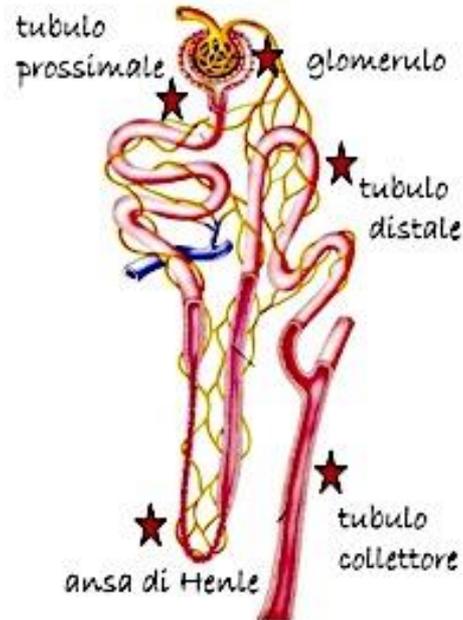
Risposta di GH < 8 $\mu\text{g/L}$ a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test puo' essere GHRH+arginina ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH < 20 $\mu\text{g/L}$.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocita' di crescita (perdita di almeno $0,5$ SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non e' necessario praticare i test farmacologici.

Background



- ❑ La Sindrome di Bartter è una tubulopatia ereditaria (incidenza: 1/830.000/anno)
- ❑ Alterazione del trasporto di sali a livello della porzione ascendente dell'ansa di henle con conseguente alcalosi ipokaliemica
- ❑ 5 forme differenti definite da specifiche mutazioni genetiche responsabili dell'alterato riassorbimento tubulare di sale
- ❑ Ampio spettro fenotipico
- ❑ Circa il 10% dei pazienti affetti da Sindrome di Bartter non presenta alterazioni genetiche note

Background



Barter Syndrome

	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5
Gene name	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CASR</i>
Protein name	NKCC2	ROMK	CiCN-Kb	Barttin	CaR
Major symptoms	Polyuria/ Dehydration/ Growth retardation	As for type 1	Variable (from mild to severe)	As for type 1 + deafness	Hypocalcemia Seizures
"Antenatal" phenotype	+++±	+++	±	+++±	-
Nephrocalcinosis	+++±	+++	±	-	+++

FORMA ANTENATALE (I, II, IV)

Polidramnios, parto pretermine, basso peso alla nascita (SGA), grave alcalosi ipokaliemica, poliuria, ipercalciuria, nefrocalcinosi, episodi ricorrenti di disidratazione (vomito, febbre, difficoltà all'alimentazione), osteopenia, ipotonia, crampi, tratti dismorfici, aritmie, sordità neurosensoriale (tipo IV)

FORMA POSTNATALE (III, V)

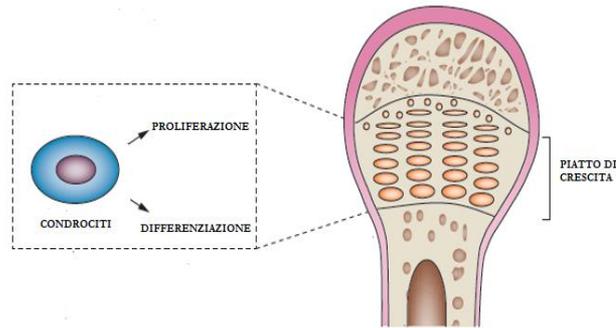
Esordio ai 2-3 anni di età, poliuria, nicturia, polidipsia, scarso accrescimento, crampi muscolari, vomito

Background

Lo scarso accrescimento rappresenta una delle manifestazioni cliniche più frequenti della SB. L'ipokaliemia esercita un ruolo predominante sebbene ne sia sconosciuto il meccanismo d'azione.

IPOSTESI

Alterazione della secrezione di ormone della crescita e/o del metabolismo dell'IGF-I
Alterazione nella maturazione dei condrociti



La correzione dell'ipokaliemia influenza positivamente la maturazione ossea, migliorando quindi l'accrescimento staturale



Trattamento e *follow-up*

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 1

- A 12 mesi di terapia con somatropina (0.20 mg/kg/sett) e supplementazione di K+:
- ❖ Altezza 133.4 cm (SDS -3.14)
 - ❖ Velocità di crescita 4.75 cm/aa (SDS -1.09)

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 2

- A 12 mesi di terapia con somatropina (0.20 mg/kg/sett) e supplementazione di K+:
- ❖ Altezza 91.5 cm (SDS - 3.05 SDS)
 - ❖ Velocità di crescita 5.11 cm/aa (SDS - 1.71)

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 3

- A 12 mesi di terapia con somatropina (0.20 mg/kg/sett):
- ❖ Altezza 104 cm (SDS - 2.46 SDS)
 - ❖ Velocità di crescita 7.6 cm/aa (+ 1.46 SDS)



Trattamento e *follow-up*

UN CASO DI FAMIGLIA: CASO 1, CASO 2 e CASO 3 all'ultimo controllo

- ❑ I tre pazienti proseguono la terapia con Norditropin Nordiflex® soluzione iniettabile in penna pre-riempita da 15 mg/1.5 ml, alla posologia di 0.20 mg/kg/settimana (CASO 1, CASO 3) e di 0.22 mg/kg/settimana (CASO 2)
- ❑ Globalmente buona la risposta clinica al trattamento in due casi su tre: nel CASO 2, nonostante la modulazione posologica, con dose attuale pari a 0.22 mg/kg/die, non ottimale risposta accrescitiva in corso di trattamento, da riferire a scarsa adesione alla terapia
- ❑ Livelli di IGF-1 e assetto glucidico sempre nella norma nel CASO 1, nel CASO 2 e nel CASO 3
- ❑ Età ossea corrispondente alla cronologica nel CASO 1, nel CASO 2, nel CASO 3
- ❑ Proseguita supplementazione di KCl nel CASO 1 e nel CASO 2, mai intrapresa nel CASO 3 (*follow-up* presso centro nefrologico)

CASO 1

ETÀ CRONOLOGICA: 16 aa e 4/12

- ❖ Altezza: 159.5 cm (SDS -1.83)
- ❖ Velocità di crescita: 4 cm/anno (SDS + 1.18)
- ❖ IGF-1: 280 ng/ml (SDS -1.39)
- ❖ HOMA-IR: 2.2

CASO 2

ETÀ CRONOLOGICA: 11 aa e 2/12

- ❖ Altezza: 127 cm (SDS -2.86)
- ❖ Velocità di crescita: 4.15 cm/anno (SDS -1.73)
- ❖ IGF-1: 156 ng/ml (SDS -0.76 SDS)
- ❖ HOMA-IR: 0.41

CASO 3

ETÀ CRONOLOGICA: 8 aa e 5/12

- ❖ Altezza: 116.5 cm (SDS -2.08)
- ❖ Velocità di crescita: 5 cm/anno (SDS -0.71)
- ❖ IGF-1: 100 ng/ml (SDS -1.08)
- ❖ HOMA-IR: 0.33



Trattamento e *follow-up*

L'ANALISI MOLECOLARE DEI GENI CORRELATI A DEFICIT DI GH
NEI TRE FRATELLI È TUTTORA IN CORSO...

Locus	Ereditarietà	Gene
17q23.3	AR / AD	GH1
17p14.3	AR / AD	GHRH
2p14.2	AD	GLI2
7p14.1	AD	GLI3
3p14.3	AD / AR	HESX1
9q34.3	AR	LHX3
1q25.2	AD	LHX4
14q22.3	AD	OTX2

Locus	Ereditarietà	Gene
3p11.2	AD / AR	POUF1
5q35.3	AR	PROP1
7q36.3	AD	SHH
3q26.33	AD	SOX2
8q12.1	AD	CHD7
10q24.32	AD	FGF8
8p11.23	AD	FGFR1
20p12.3	AD	PROKR2

L'unico gene correlato a GHD collocato sul cromosoma 1 - come il gene codificante per il CLCNKB - è il 1q25-32, codificante per LHX4, fattore di trascrizione ipofisario, la cui alterazione causa un quadro di panipopituitarismo...

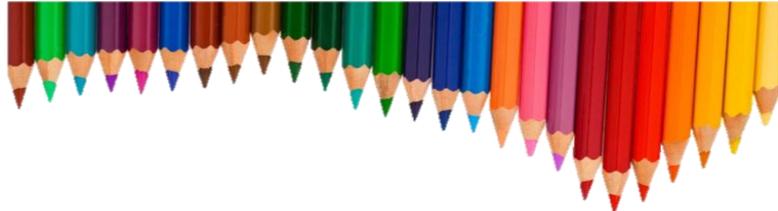
Il braccio cromosomico però non è lo stesso!

Conclusioni



- ❖ La bassa statura e la scarsa crescita staturo-ponderale sono caratteristiche cliniche di comune riscontro in pazienti affetti da SB.
- ❖ Differenti fattori possono contribuire al ritardo di crescita nella SB: perdita salina multipla, inappetenza e/o vomito (questi ultimi verosimilmente responsabili di malnutrizione), specifico ritardo nella crescita longitudinale ossea soprattutto in caso di ipokaliemia.
- ❖ Studi piuttosto datati condotti sui ratti hanno dimostrato che la carenza cronica di potassio potrebbe portare a una progressiva e notevole riduzione della crescita staturo-ponderale, probabilmente a causa del deterioramento della sintesi proteica cellulare, reversibile dopo somministrazione di potassio. Ulteriori più recenti studi, tuttavia, hanno suggerito che l'esaurimento del potassio potrebbe anche influenzare la crescita attraverso il suo impatto sui sistemi regolatori endocrini e, in particolare, sulla ghiandola pituitaria: infatti, ridotti livelli circolanti di GH e IGF-1 sono stati descritti in sistemi animali sperimentali di esaurimento del potassio.
- ❖ Ogni volta che viene impostata una terapia appropriata con conseguente buon controllo salino nei bambini con SB, l'impatto di questo disturbo sul potenziale di crescita è notevolmente attenuato. In caso di persistente *failure to thrive* vanno pertanto considerate altre cause concomitanti del fallimento di crescita, tra cui il deficit di ormone della crescita (GHD). Finora in letteratura sono stati segnalati solo 10 casi di associazione tra SB e GHD, tutti peraltro riguardanti bambini con SB di tipo 3 classica.

Conclusioni



- ❖ Il deficit di ormone della crescita, secondo l'algoritmo diagnostico proprio delle condizioni di bassa statura, richiede un approccio graduale, che mira *in primis* a discriminare tra forme armoniche di ipostaturalità e nanismi disarmonici, quindi a escludere, in assenza di disproporzioni scheletriche, le principali cause di scarso accrescimento staturo-ponderale quali le malattie d'organo, i distiroidismi, la malattia celiaca e altri malassorbimenti e secondariamente eventuali alterazioni dell'asse GH-IGF-1, mediante una diagnostica auxologica e biochimica articolata, ben esemplificata anche nella nota di prescrittibilità dell'ormone della crescita (Nota AIFA 39).
- ❖ Il caso riportato può risultare di particolare interesse dal momento che riguarda tre fratelli che presentano al contempo sindrome di Bartter di tipo 3 in forma classica con lievi differenze fenotipiche e deficit di ormone della crescita. Inoltre la possibilità di condurre una analisi molecolare mirata su tutti e tre i pazienti ha consentito di mettere in luce il medesimo difetto genico, quale una eterozigosi composta per la mutazione di CLCNKB (c.2 T>G/Dexon1-19), che consiste in una mutazione di base in un allele (c.2T>G), responsabile di una sostituzione missenso p.Met1Arg, e in una intera delezione genica nell'altro allele (Dexon1-19). Sulla base dei dati disponibili in letteratura, questa è la prima volta che una tale mutazione eterozigote composta (inclusa questa mutazione missenso c.2T>G) è stata riportata nei bambini BS.
- ❖ Infine, il fatto che tutti e tre i fratelli abbiano sviluppato un deficit di ormone della crescita potrebbe indurre a ipotizzare che un tale genotipo CLCNKB possa essere coinvolto in questa associazione clinica: non sono tuttavia stati condotti lavori che correlino CLCNKB con la secrezione di GH o qualsiasi malattia pituitaria, al fine di identificare una eventuale relazione patogena diretta tra quel difetto genico e la compromissione della secrezione di GH negli attuali pazienti affetti da BS.
- ❖ Pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se alcuni difetti del gene BS potrebbero essere direttamente implicati nella patogenesi del GHD o se la compromissione del GH è dovuta solo al disturbo salino complessivo.

Bibliografia



- ❖ Jesus Argente. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2016;85(1):2-10. Epub 2015 Dec 10.
- ❖ Gruppo di studio SIEDP “Fisiopatologia dei Processi di Accrescimento e della Pubertà”. Deficit di ormone della crescita in età evolutiva. *PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE*. 15/01/2018
- ❖ Fremont OT, Chan JCM. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J. Pediatr.* 2012; 8:25–30.
- ❖ Ruvalcaba RH, Martinez FE. Familial growth hormone deficiency associated with Bartter’s syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 1992; 303: 411–4.
- ❖ Boer LA, Zoppi G. Bartter’s syndrome with impairment of growth hormone secretion. *Lancet* 1992; 340 (8823): 860.
- ❖ Akil I, Ozen S, Kandiloglu AR, Ersoy B. A patient with Bartter syndrome accompanying severe growth hormone deficiency and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2010; 14: 278–82.
- ❖ Seys E, Andrini O, Keck M et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 2540–52
- ❖ Adachi M, Tajima T, Muroya T, Asakura Y. Classic Bartter syndrome complicated with profound growth hormone deficiency: A case report. *J. Med. Case Rep.* 2013; 7: 283.