

**La crescita e le alterazioni
della crescita**
**Bassa statura e indicazioni
terapeutiche**
Difetti dell'adeno e post-ipofisi

LA CRESCITA E LE ALTERAZIONI DELLA CRESCITA

1



Stefano Cianfarani, Laura Guazzarotti

CENNI DI FISIOLOGIA DELL'ACCRESIMENTO

Stefano Cianfarani con la collaborazione di Valentina Pampanini

L'organo principale deputato alla crescita lineare è la cartilagine di accrescimento, situata nelle ossa lunghe, tra metafisi ed epifisi. La crescita staturale nella vita postnatale avviene infatti attraverso l'allungamento delle ossa lunghe. Tale allungamento si realizza attraverso l'ossificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento, che va incontro a un processo di maturazione progressiva che esita in un'invasione ossea dalla metafisi adiacente fino a completa sostituzione del tessuto cartilagineo con tessuto osseo.

La cartilagine di accrescimento è composta da tre zone che contengono cellule in diversi stadi di differenziamento (**Figura 1.1**).¹ La zona prossimale all'epifisi è chiamata zona di riserva (*resting zone*) e contiene cellule progenitrici (condroblasti/precondrociti) capaci di generare cloni cellulari di condrociti rapidamente proliferanti. Ogni clone cellulare prolifera formando una colonna di cellule allineate parallelamente all'asse lungo dell'osso; tali cellule rapidamente proliferanti costituiscono la zona proliferativa (*proliferative zone*). I condrociti posti più distalmente rispetto all'epifisi vanno incontro a ulteriore differenziamento, cessano la replicazione e si ipertrofizzano, formando in tal modo la zona ipertrofica (*hypertrophic zone*). Durante l'intero processo di condrogenesi, i condrociti producono proteine e proteoglicani che formano la matrice extracellulare. L'ossificazione endocondrale, ovvero il rimodellamento della cartilagine in tessuto osseo, determina infine l'allungamento dell'osso e quindi la crescita staturale.²⁻⁴ Durante tale processo, i condrociti della zona ipertrofica vanno incontro a morte cellulare, i vasi sanguigni dalla zona metafisaria invadono la cartilagine e trasportano gli osteoclasti, responsabili della rimozione del tessuto cartilagineo. Parallelamente le cellule staminali mesenchimali localizzate nel pericondrio si differenziano in osteoblasti e infine in osteociti maturi, sostituendo progressivamente il tessuto cartilagineo. Recenti studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità dei condrociti ipertrofici di differenziare in osteoblasti e cellule stromali del midollo osseo, mettendo quindi in discussione l'origine degli osteoblasti dalle cellule mesenchimali del pericondrio.⁵⁻⁷

La cartilagine di accrescimento riceve segnali (epi)genetici, endocrini, paracrini, autocrini, nutrizionali e meccanici che ne regolano la crescita e il differenziamento.

REGOLAZIONE ENDOCRINA

Asse GH/IGF1

L'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) e il suo principale effettore, il fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor 1*, IGF1), svolgono un ruolo primario nella regolazione della crescita lineare. Meno importante è il ruolo endocrino dell'altro fattore insulino-simile (*insulin-like growth factor 2*, IGF2) che invece

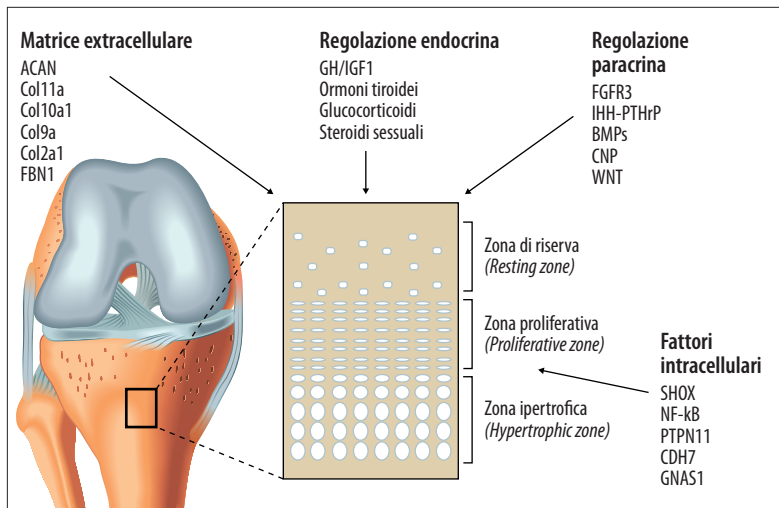


Figura 1.1. Cartilagine di accrescimento.

svolgerebbe un ruolo chiave a livello tissutale oltre che durante la vita fetale.

Il GH viene prodotto in maniera pulsatile dall'ipofisi in seguito alla stimolazione da parte del GHRH ipotalamico e alla riduzione del tono ipotalamico somatostatinergico. Il GH esercita un'azione diretta sulla cartilagine di accrescimento e un'azione indiretta tramite la produzione di IGF1 da parte del fegato e dei condrociti stessi.^{3, 8, 9} Il GH agisce nella zona di riserva stimolando direttamente il differenziamento dei condroblasti in condrociti che iniziano l'attiva proliferazione nella zona proliferativa sotto il controllo

dell'IGF2 e dell'IGF1. L'azione promuovente la crescita del GH è esercitata principalmente attraverso l'IGF1 prodotto dal fegato, che circola legato a sei proteine leganti (IGFBP1-6). Circa il 75% dell'IGF1 circolante forma un complesso ternario (GH dipendente, di circa 150 Kd) con la IGFBP3 (o IGFBP5) e la subunità acido labile (*acid labile subunit*, ALS). Il compito principale di questo complesso è quello di costituire una riserva circolante di IGF1 che in forma libera (circa il 5% del totale) ha una emivita di 10-15 minuti, mentre nel complesso ternario raggiunge una emivita di 15 ore. L'IGF1 esercita la sua azione a livello cellulare in seguito a legame con il recettore di tipo 1, sebbene abbia un'affinità parziale anche per il recettore dell'insulina.

Molteplici sono i geni la cui integrità è indispensabile per il corretto funzionamento dell'asse GH/IGF1: 1) geni che codificano per i diversi componenti del *signaling* GH/IGF1 quali *GH1* (GH), *GHRHR* (recettore del GHRH), *GHR* (recettore del GH), *IGF1* (IGF1), *IGF1R* (recettore dell'IGF1), *STAT5B* (*signal transducer and activator of transcription 5B*), responsabile della trasduzione del segnale a valle del recettore del GH, *IGFALS* (ALS) e *PAPPA2* (*pregnancy-associated plasma protein-A2*), una proteasi specifica per IGFBP3 e IGFBP5 che gioca un ruolo critico nel rilascio dell'IGF1 da IGFBP3 e IGFBP5 e, in ultima analisi, nella biodisponibilità di IGF1; 2) geni coinvolti nello sviluppo dell'ipofisi durante la vita fetale (*HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PITX1*, *PITX2*, *SOX2*, *SOX3*, *PROP1*, *POU1F1*, *RNPC3*).¹⁰

Ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei sono indispensabili per la crescita durante la vita postnatale. L'ipotiroidismo o la resistenza agli ormoni tiroidei determinano arresto della crescita e ritardo della maturazione ossea, risultanti a livello microscopico da una disorganizzazione dei condrociti epifisari e da una ridotta differenziazione in condrociti ipertrofici.¹¹ Studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato come gli ormoni tiroidei agiscano a livello della cartilagine epifisaria inibendo l'espansione clonale e la proliferazione dei condrociti e simultaneamente stimolando la differenziazione in senso ipertrofico.¹¹ Recentemente è stato proposto un ruolo degli ormoni tiroidei nella regolazione della condrogenesi e osteogenesi a livello della cartilagine epifisaria durante la vita postnatale, e in particolare nella de-differenziazione e ri-differenziazione dei condrociti ipertrofici in osteoblasti.¹²

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi (GC) inibiscono la crescita in maniera multifattoriale tramite effetti sistemici e locali su tutti i tipi di cellule coinvolte nel processo di condrogenesi e ossificazione.¹³

I GC agiscono a livello sistemico inibendo la secrezione pulsatile di GH attraverso un aumento della somatostatina.¹⁴ L'infusione di desametasone direttamente nella cartilagine di accrescimento ne rallenta la maturazione.¹⁵ È stato inoltre dimostrato che i GC riducono l'espressione di IGF1 e l'attivazione dei recettori per GH e IGF1 nei condrociti della cartilagine di accrescimento^{16, 17} e inducono l'apoptosi dei condrociti ipertrofici.¹⁸

Infine, i GC inibiscono l'espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) da parte dei condrociti, cruciale per l'invasione dei vasi sanguigni e la conseguente ossificazione.¹⁷

Steroidi sessuali

Androgeni ed estrogeni influenzano la crescita lineare indirettamente aumentando la secrezione di GH durante la pubertà ma esercitano anche un'azione diretta sulla maturazione della cartilagine di crescita. I condrociti di tutte le zone della cartilagine di accrescimento sono ricchi di recettori per gli androgeni e per gli estrogeni (sia alfa che beta). Gli androgeni influenzano dunque la maturazione della cartilagine e con essa il picco di crescita staturale puberale sia direttamente sia, soprattutto, indirettamente attraverso la loro conversione in estrogeni mediante aromatizzazione.¹⁹ Gli estrogeni accelerano il programma di senescenza della cartilagine di accrescimento portando così a una precoce interruzione della crescita.²⁰ Di conseguenza mutazioni inattivanti dei geni che codificano per i recettori degli estrogeni così come mutazioni dell'aromatasi, l'enzima che converte gli androgeni in estrogeni, si traducono in un rallentamento del programma di senescenza osteo-cartilagineo con un accrescimento che si prolunga ben oltre l'adolescenza ed esita in alta statura.

REGOLAZIONE PARACRINA

I fattori paracrini prodotti dai condrociti stessi o da altre cellule del pericondrio agiscono localmente regolando la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

Il *signaling* attivato dall'interazione del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (FGF3) con il suo recettore (FGFR3) regola negativamente la crescita, riducendo la proliferazione dei condrociti e stimolando la differenziazione in condrociti ipertrofici, accelerando in tal modo il processo di ossificazione.^{21, 22} Tale meccanismo è in parte mediato anche da altri fattori paracrini. Il peptide correlato al paratormone (*parathyroid hormone-related protein*, PTHrP) prodotto nella zona di riserva e la proteina di membrana IHH (*indian hedgehog*) prodotta dai condrociti ipertrofici interagiscono regolando la proliferazione e il differenziamento dei condrociti e delle cellule staminali.^{4, 23} Entrambi i fattori stimolano la proliferazione dei condrociti. IHH è espresso dai condrociti proliferanti e ipertrofici e induce l'espressione di PTHrP nei condrociti della zona di riserva, che a sua volta regola negativamente il differenziamento dei condrociti proliferanti in condrociti ipertrofici.²⁴

Il *signaling* del *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) svolge invece un ruolo chiave nel mantenere la capacità autorigenerativa delle cellule staminali. È interessante notare che l'attivazione di mTORC1 è indotta da nutrienti come il glucosio e aminoacidi, ossigeno, insulina e influenzata dallo stato energetico, a sottolineare l'importanza dello stato nutrizionale nel controllo dell'accrescimento.

Le proteine morfogenetiche dell'osso (*bone morphogenetic proteins*, BMPs), appartenenti alla famiglia dei fattori di crescita trasformanti (*transforming growth factor*, TGFs), sono state implicate sia nella differenziazione dei precondrociti della zona di riserva in condrociti proliferanti, sia nella differenziazione dei condrociti proliferanti in condrociti ipertrofici. Studi di *real-time* PCR su cartilagine murina hanno evidenziato la presenza di un gradiente di espressione della BMP, con livelli più bassi a livello della zona di riserva, che potrebbero contribuire a mantenere le cellule allo stadio di progenitori, e livelli più alti a livello della zona ipertrofica, che potrebbero indurre la differenziazione terminale dei condrociti ipertrofici.²⁵

Un altro importante fattore paracrino è il peptide natriuretico di tipo C (CNP), che agisce a livello della cartilagine di accrescimento tramite interazione con il recettore NPR2. Il legame del CNP a NPR2 determina l'attivazione di una cascata di segnali che ha come effetto finale l'inibizione del *signaling* dell'FGFR, e quindi, la stimolazione della condrogenesi.

Recenti studi hanno infine evidenziato molteplici ruoli del *pathway* di segnale Wnt nella regolazione della cartilagine di accrescimento, in particolare in relazione all'organizzazione colonnare dei condrociti proliferanti e alla normale progressione dell'ossificazione endocondrale.²⁶

Matrice extracellulare

La matrice extracellulare è essenziale per espandere lo spazio extracellulare a disposizione delle colonne dei condrociti proliferanti e successivamente ipertrofici, fungendo così da impalcatura per la corretta disposizione spaziale condrocitaria. Inoltre, la matrice extracellulare sequestra, immagazzina e rilascia i fattori di crescita facilitandone il legame ai loro recettori. Infine, trasduce i segnali meccanici in istruzioni per il differenziamento

cellulare, attiva il *signaling* intracellulare interagendo con i recettori cellulari e agisce in sinergia con i fattori di crescita.^{23, 27} La matrice extracellulare è prodotta dai condrociti in tutti gli stadi di differenziamento ed è composta da collagene, proteine non collageniche e proteoglicani. Mutazioni dei geni codificanti per il collagene e le altre proteine che compongono la matrice extracellulare interferiscono a diversi livelli con la funzionalità della cartilagine di accrescimento. L'*aggrecan*, proteoglicano codificato dal gene *ACAN*, svolge un ruolo chiave a livello della matrice extracellulare e mutazioni di questo gene determinano fenotipi clinici di gravità variabile. L'assenza o la disfunzione di questo proteoglicano si associa a una riduzione della proliferazione dei condrociti e un aumento della loro differenziazione in condrociti ipertrofici, interferendo con i diversi fattori coinvolti nella condrogenesi (FGF, IHH e BMP).²⁸ Analogamente, mutazioni dei geni codificanti per il collagene, ad esempio *COL10A1* che codifica per la catena alfa-1 (X) del collagene, causano diversi quadri di displasie scheletriche.

Fattori intracellulari

Molteplici fattori intracellulari hanno un ruolo determinante nella condrogenesi a livello della cartilagine di accrescimento. Un regolatore critico tra questi è il fattore di trascrizione SHOX (*short stature homeobox*), il cui gene è situato nel braccio corto di entrambi i cromosomi sessuali. Non essendo sottoposto a inattivazione del cromosoma X, entrambe le copie vengono espresse sia nelle femmine sia nei maschi. SHOX svolge un ruolo fondamentale già durante l'embriogenesi e successivamente durante la vita postnatale, tramite regolazione della differenziazione e proliferazione dei condrociti a livello della cartilagine di accrescimento. Altri fattori di trascrizione quali Sox5, Sox6, Sox9 e il fattore nucleare kappa B (NF-κB) sono implicati nella regolazione della proliferazione e differenziazione dei condrociti. NF-κB p65, ad esempio, contribuisce a mediare l'effetto stimolatorio di GH e IGF1 sulla condrogenesi.²⁹

Senescenza e crescita di recupero o "catch-up growth"

La dinamica della crescita è caratterizzata da un rapido allungamento durante la vita fetale e nei primi due anni di vita seguito da un rallentamento fino alla pubertà quando si verifica un'ulteriore accelerazione, per poi cessare definitivamente in adolescenza. Tale andamento non riflette la dinamica endocrina. Il declino progressivo della crescita non è infatti dovuto a cambiamenti endocrini bensì a un processo di senescenza intrinseco alla cartilagine stessa. Tale processo di senescenza programmata sembra regolato da un orologio biologico intrinseco che potrebbe basarsi su un meccanismo di conta del numero complessivo delle divisioni cellulari dei precursori condrocitari della *zona di riserva* che riducono nel tempo la loro capacità proliferativa.¹³ Quando si verifica una condizione che inibisce la crescita riducendo la funzionalità della zona di riserva, come la somministrazione di glucocorticoidi o una patologia come la celiachia o il deficit di GH, il processo di senescenza viene ritardato e questo spiega la successiva crescita di recupero quando la *noxa* patogena viene rimossa o curata. Tuttavia, la capacità di recupero si riduce con l'età e con l'avvicinarsi della pubertà.

VARIANTI PATOLOGICHE DELLA CRESCITA

Laura Guazzarotti

Dall'iniziale osservazione clinica delle varianti fisiologiche della crescita lineare di un soggetto dalla nascita alla pubertà, fino all'età adulta, attraverso vari stadi maturativi ossei, si è oggi arrivati a comprendere che le varianti patologiche della crescita staturale si esprimono come alterazioni della regolazione della crescita ossea a livello della proliferazione e differenziazione dei condrociti della cartilagine di accrescimento, sotto l'azione regolatrice di vari fattori di crescita.

Il grado/stadio di maturazione del piatto di accrescimento osseo epifisario è un importante parametro auxologico per la diagnosi differenziale dei deficit o eccessi di crescita staturale e viene definito "Età ossea". L'età ossea viene convenzionalmente valutata attraverso lo studio del grado di maturazione delle varie ossa della mano e del polso, della forma e dimensione delle ossa del carpo, dello stadio maturativo dei centri epifisari delle ossa metacarpali. Ci sono vari metodi di valutazione dell'età ossea di cui i più utilizzati sono il metodo di Tanner Whitehouse e il metodo di Greulich e Pyle, elaborati il primo in UK e il secondo in USA già nel XX secolo e disponibili sotto forma di atlanti. Pur essendo la lettura tramite atlante quella ancora più largamente utilizzata

nella pratica clinica, può risultare laboriosa e soggetta a una significativa variabilità inter- e intraoperatore, per cui metodi automatici per rendere più rapida e precisa la valutazione dell'età ossea vengono via via elaborati.^{30, 31}

Un difetto di crescita staturale, sia in difetto che in eccesso, può essere dovuto a un deficit di fattori che agiscono sulla regolazione sistemica dei meccanismi di crescita a livello del piatto di accrescimento osseo epifisario come fattori ormonali, nutrizionali e citochine infiammatorie oppure a un deficit di fattori intrinseci alla cartilagine di accrescimento stessa che agiscono quindi con una regolazione locale della proliferazione e differenziazione dei condrociti, come fattori paracrini prodotti dai condrociti stessi, molecole proteiche della matrice extracellulare e proteine intracellulari.

DEFICIT DI CRESCITA STATURALE

Si definisce un deficit patologico di crescita staturale una statura inferiore al 3° percentile, a <-2 SDS per età e genere, rispetto alla statura media della popolazione di riferimento oppure una velocità di crescita inferiore a -2 SDS per l'età cronologica.

BASSA STATURA ARMONICA

Deficit dei fattori di crescita con regolazione sistemica della cartilagine di accrescimento

Alterazioni dell'asse GH/IGF1

L'integrità dell'asse *growth hormone-Insulin growth factor-1* (GH/IGF1) è fondamentale per una normale crescita sia fetale che postnatale. Le alterazioni possono presentarsi a diversi livelli dell'asse (Figura 1.2) e si traducono in un *continuum* fisiopatologico di crescita, che va dal deficit severo di Ormone della crescita (GH) al deficit severo di IGF1 passando per realtà intermedie dovute a deficit parziali di GH o IGF1. In tutti questi casi il deficit di crescita si traduce in una bassa statura armonica, cioè con adeguati rapporti fra i vari segmenti scheletrici e non associata ad anomalie d'organo.

Nell'insufficienza severa isolata di GH il soggetto ha normalmente alla nascita parametri auxologici nei limiti per età gestazionale, ma manifesta un importante ritardo di crescita staturale già nel primo anno di vita. Il ritardo di crescita si aggrava nel tempo associandosi a un importante ritardo di maturazione ossea per mancata proliferazione della cartilagine di accrescimento. Nel deficit di crescita associato a deficit di GH l'età ossea è ritardata rispetto all'età cronologica, in modo tanto più importante quando più severa è l'insufficienza ormonale. Dal punto di vista funzionale è presente anche un deficit secondario di IGF1, in quanto il GH agisce nella crescita postnatale tramite l'interazione con il suo recettore a livello delle membrane cellulari e la trasduzione del segnale a livello intracellulare fino alla produzione di IGF1.

Nelle insufficienze parziali di GH il deficit di crescita staturale avviene più tardivamente manifestandosi con un progressivo rallentamento della velocità di crescita staturale, producendo una curva di crescita caratteristica con perdita progressiva dei percentili nelle carte di crescita proprie della popolazione di riferimento del soggetto. Il valore dell'IGF1 in questi casi può trovarsi al percentile inferiore del range di normalità per l'età del bambino.

Nella insufficiente produzione primaria di IGF1 il deficit di crescita si può manifestare già in epoca fetale con un ritardo di cre-

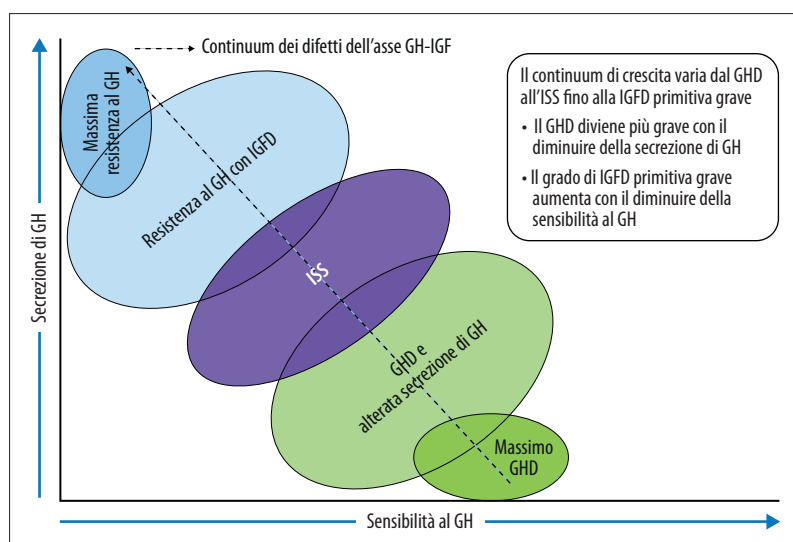


Figura 1.2. Continuum dei difetti dell'asse GH-IGF. Adattato da Savage *et al.*¹

scita intrauterino (IUGR) e un basso peso e/o lunghezza alla nascita per l'età gestazionale (*small for gestational age*, SGA). Il deficit di crescita fetale può essere dovuto a una carenza di apporti nutrizionali materni che influenzano i livelli circolanti di IGF1 e IGF2, con ripresa in questo caso della crescita postnatale (*catch-up growth*). Nei casi in cui il deficit di crescita permanga (circa il 10% dei casi), l'eziologia fetale può essere molteplice e ancora poco conosciuta. Fra le cause di una condizione SGA associata o meno a IUGR e senza *catch-up growth* postnatale sono state descritte mutazioni del gene del fattore di crescita IGF1, del suo recettore o del recettore del GH (GHR) che determinano bassi valori plasmatici di IGF1.³²⁻³⁴ Anche alcune condizioni sindromiche, la più frequente delle quali è rappresentata dalla Sindrome di Silver Russel, possono essere alla base di una condizione SGA senza recupero staturale.

La condizione di SGA può riguardare il peso, la lunghezza o entrambi i parametri e si associa spesso ad alterazioni pre- e post-natali di glicemia, insulina, IGF1 e IGFBP3,³⁵ biomarker che nel primo anno di vita si comportano in modo diverso nei bambini nati SGA per peso o per altezza, suggerendo che le 2 condizioni rappresentino 2 diverse popolazioni di soggetti che vanno valutati nel tempo in modo diverso e specifico dal punto di vista clinico e terapeutico.³⁶

L'insufficienza dell'IGF1 può essere anche dovuta a una sua ridotta biodisponibilità plasmatica. L'IGF1 circola infatti nel sangue legato all'*insulin growth factor binding globulin 3* (IGFBP3) e alla subunità acido labile ALS, sotto forma di complesso terziario che ne prolunga la sua emivita. In famiglie portatrici di mutazioni del gene dell'IGF-ALS è stato evidenziato che i soggetti con mutazioni sia in omozigosi che in eterozigosi presentavano bassi valori di IGF1 e IGFBP3 con altezza e circonferenza cranica inferiori a quelle dei soggetti non portatori di mutazioni del gene.³⁷

Molte basse stature patologiche rimangono ancora senza una causa nota e vengono definite *basse stature idiopatiche* (*Idiopathic Short Stature*, ISS). Gli studi molecolari stanno però ormai rapidamente evidenziando numerose cause genetiche associate a questa condizione. Per quanto riguarda l'asse GH/IGF1 la letteratura ha evidenziato l'associazione con mutazioni in eterozigosi del gene del GHR e dell'IGF1. Queste varianti geniche determinano alterazioni plasmatiche di IGF1 meno severe che possono comunque associarsi a un deficit di crescita staturale.³⁸⁻⁴¹

Alterazioni degli ormoni tiroidei o surrenalici

Un deficit di ormone tiroideo acquisito o un eccesso di glucocorticoidi (GC) circolanti per un'eccessiva secrezione o su base iatrogena, determinano un rallentamento della velocità di crescita associata a un aumento ponderale. In entrambi i casi il deficit staturale è dovuto sia a una azione locale sui condrociti della cartilagine di accrescimento che a una azione sistemica: gli ormoni tiroidei entrano nei pathway intracellulari di molti meccanismi di accrescimento e metabolici, mentre i glucocorticoidi (GC) hanno una importante azione regolatoria sull'asse del GH.¹⁴ Nell'ipercortisolemia l'aumento di peso è più importante che nel deficit di ormone tiroideo, si manifesta con un quadro di obesità severo che si differenzia dall'obesità essenziale tipicamente associata ad alta statura, proprio per il rallentamento della velocità di crescita. Sia nell'ipotiroidismo che nell'ipercortisolemia il rallentamento della crescita è progressivo, armonico e associato a un ritardo di maturazione ossea.

Alterazioni dell'asse GnRH/LH-FSH

Gli steroidi sessuali aumentano la secrezione di GH e stimolano la proliferazione dei condrociti. Un deficit o un ritardo nella attivazione della secrezione degli ormoni puberali si traduce in un rallentamento della velocità di crescita in rapporto all'età del soggetto, con mancato scatto di crescita, tipicamente in epoca peri-puberale, con perdita di percentili sulle curve di crescita.

La diagnosi differenziale va fatta fra una forma di ritardo puberale costituzionale, associato spesso a un'anamnesi positiva in uno dei genitori e una forma di insufficiente funzionalità gonadica. L'ipogonadismo potrà essere periferico interessando primariamente le gonadi e associarsi ad aumento delle gonadotropine ipofisarie (ipogonadismo ipergonadotropo), oppure centrale (ipogonadismo ipogonadotropo). In quest'ultimo caso potranno essere presenti altri deficit ormonali ipofisari, come il deficit di GH e di TSH che contribuiscono al ritardo di crescita. L'associazione con caratteristiche sindromiche o malformazioni d'organo possono essere presenti nei casi di panipopituitarismo primario associato a deficit di fattori di trascrizione, responsabili della formazione embrionale delle strutture encefaliche della linea mediana.¹⁰