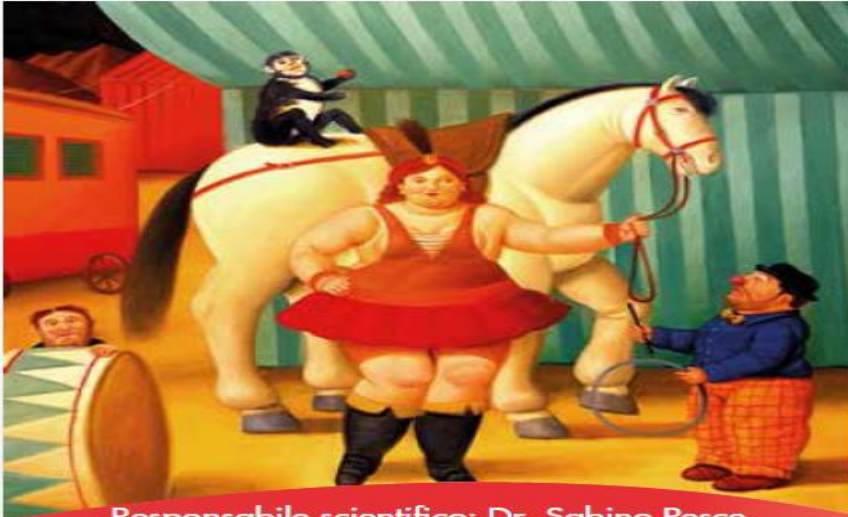


**III CONGRESSO
INTERREGIONALE SUD E ISOLE**
L'adolescente a confronto:
dalla bassa statura all'obesità



Responsabile scientifico: Dr. Sabino Pesce
Coordinatore scientifico: Dr. Luca De Franciscis

Salerno, 16 aprile 2016
Grand Hotel Salerno

**Struttura Semplice Dipartimentale
di Auxologia-Endocrinologia
A.O.R.N. Santobono-Pausilipon**

**La Bassa
Statura**

**Dott.ssa
Antonella Klain**



STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA

- ❖ Parametri auxologici
- ❖ Percentili
- ❖ Statura parenterale
- ❖ Velocità di crescita
- ❖ Sviluppo puberale
- ❖ Maturazione ossea

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA

❖ Statura parenterale

BERSAGLIO GENETICO

Femmine

$$(H \text{ padre} - 13 \text{ cm}) + H \text{ madre}/2 \pm 6 \text{ cm}$$

Maschi

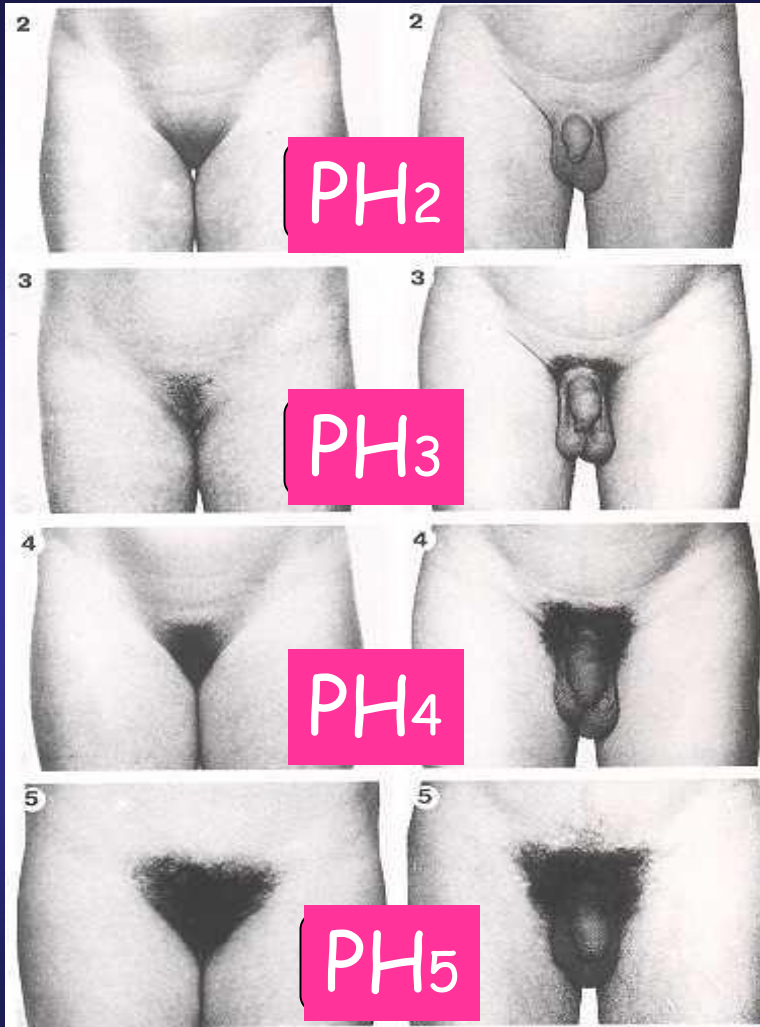
$$(H \text{ madre} + 13 \text{ cm}) + H \text{ padre}/2 \pm 6 \text{ cm}$$

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA

❖ Velocità di crescita

- La crescita è un processo dinamico
- Indice più sensibile dello stato di salute del bambino
- Viene calcolata mediante 2 misurazioni distanziate nel tempo

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA



Pochi peli, lunghi, lisci e chiari alla base del pene o delle grandi labbra

Peli più scuri e arricciati

Peli di aspetto "adulto" ma distribuiti ancora su una superficie meno ampia rispetto ai soggetti adulti

Peli adulti per qualità e quantità

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA



B₁

Pre-pubere



B₂

Aumento mammella+papilla



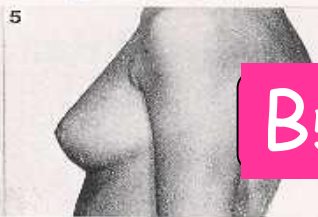
B₃

Aumento mammella+papilla
con contorni "non" separati



B₄

Areola e papilla diventano
sporgenti



B₅

Protrusione del solo capezzolo

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA



G₂

Aumento dimensioni scroto e testicoli, iniziale pigmentazione scroto



G₃

Aumento pene, specie in lunghezza
Aumento testicoli + scroto



G₄

Aumento testicoli, pene e scroto



G₅

Genitali di forma e dimensioni adulte

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELLA CRESCITA

❖ **Maturazione ossea**

**Bassa statura
genetica**

RCCP

SGA

**BASSA
STATURA**

GHD

Farmaci

Disturbi psicoaffettivi
Disturbi nutrizionali
Disturbi gastrointestinali
Malattie epatiche
Malattie cardiache
Malattie polmonari
Malattie renali
Malattie endocrine
Malattie metaboliche

FATTORI CHE REGOLANO L'ACCRESIMENTO

ORMONALI

(GH, ormoni tiroidei, ormoni sessuali, PTH, vit.D)

ALIMENTARI

- Iperalimentazione: iniziale aumento della vc con anticipo della maturazione sessuale
- Ipoalimentazione: sensibile rallentamento della vc sia staturale che ponderale, con sensibile ritardo dei fenomeni maturativi

GENETICI

AMBIENTALI

APPROCCIO AL BAMBINO CON BASSA STATURA

1. STORIA CLINICA

- Peso e lunghezza alla nascita
- Modalità di parto
- Ricostruzione della curva di crescita
- Anamnesi personale (malattie, farmaci)
- Ricerca problemi psico-affettivi
- Altezza dei genitori e tempi di maturazione (menarca materno)

APPROCCIO AL BAMBINO CON BASSA STATURA

2. ESAME OBIETTIVO

- Valutazione della statura rispetto a percentili e genitori
- Valutazione del rapporto peso/altezza
- Valutazione dei segmenti corporei
- Valutazione dello sviluppo puberale
- Ricerca di dismorfismi
- Ricerca di problemi di organo o apparato
- Esame neurologico

APPROCCIO AL BAMBINO CON BASSA STATURA

ETA' OSSEA

- Rx polso e mano sinistra

VELOCITA' DI CRESCITA

- 2 misurazioni a distanza di 4-6 mesi

BASSA STATURA CON ASPETTO NORMALE

Eta' ossea corrispondente e velocita' di
crescita normale



BASSA STATURA FAMILIARE

Eta' ossea corrispondente e velocita' di
crescita patologica



SINDROME GENETICA

BASSA STATURA CON ASPETTO NORMALE

Eta' ossea ritardata e velocita' di crescita normale



RCCP

Eta' ossea ritardata e velocita' di crescita patologica



MALATTIA SISTEMICA

RAPPORTO PESO/ALTEZZA

MAGREZZA

Probabili cause non endocrine

- ✓ Malattie S.N.C.
- ✓ Malattie metaboliche
- ✓ Malattie gastrointestinali
- ✓ Malattie epatiche
- ✓ Nefropatie
- ✓ Pneumopatie

**Bassa statura
genetica**

SGA

**BASSA
STATURA**

SGA E TERAPIA CON GH

0021-972X/07/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(3):804-810
Copyright © 2007 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/je.2006-2017

CONSENSUS STATEMENT: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society

P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport, and A. Rogol

University of Manchester (P.E.C.), Manchester M13 9PL, United Kingdom; "Tor Vergata" University (S.C.), 00133 Rome, Italy; Robert Debre Hospital (P.C.), 75019 Paris, France; Sahlgrenska University Hospital (G.J.), SE-41345 Gothenburg, Sweden; Mount Sinai School of Medicine (R.R.), New York, New York 10029; and University of Virginia (A.R.), Charlottesville, Virginia 22911

Nel 2006 è stata organizzata una "Consensus Conference" in cui sono state stabilite le Linee Guida per la gestione del bambino nato SGA, delineandone l'approccio diagnostico-terapeutico

OBIETTIVO DELLA TERAPIA

- ❖ Indurre recupero staturale e normalizzare il canale di crescita per ottenere una statura finale inquadrata nel target genetico
- ❖ Ridurre il rischio di patologia metabolica
- ❖ Migliorare la qualità di vita

SGA E TERAPIA CON GH: NOVITA'

5-7-2014

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 154

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 19 giugno 2014.

Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. (Determina n. 616/2014).

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica:

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e non affetti da obesità severa (definita con BMI > 95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;
- soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata;
- bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age).

SGA E TERAPIA CON GH: NOVITA'

5-7-2014

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 154

Per accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- ✓ peso alla nascita ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino
e/o
- ✓ lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino
- ✓ età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- ✓ statura inferiore o uguale a $-2,5$ DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

**Bassa statura
genetica**

RCCP

SGA

**BASSA
STATURA**

RITARDO COSTITUZIONALE DI CRESCITA E PUBERTA'

ATTENZIONE ALLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Olfatto normale (DD con Sindrome di Kallmann)

Testicoli in sede, lunghezza del pene normale
(DD con Ipogonadismo Ipogonadotropo)

RITARDO COSTITUZIONALE DI CRESCITA E PUBERTÀ

- ✓ Variante normale del "tempo" della pubertà
- ✓ Prognosi benigna
- ✓ Nella maggioranza dei casi non è indicato alcun trattamento farmacologico
- ✓ Rassicurare i genitori
- ✓ Follow-up clinico ed auxologico ogni 6 mesi

PRIMING

- ❖ Le concentrazioni sieriche di GH aumentano durante la pubertà.
- ❖ Immediatamente prima della pubertà e durante le prime fasi dello sviluppo puberale, la secrezione di GH può risultare fisiologicamente bassa.

GHD

Test falsamente patologico

SEX HORMONE PRIMING FOR GROWTH HORMONE STIMULATION TESTING IN PRE- AND EARLY ADOLESCENT CHILDREN IS EVIDENCE BASED

- ❖ Il **priming** con ormoni steroidei è necessario al fine di avere risultati affidabili nei test di stimolazione del GH di ragazzi prepuberi o in pubertà.
- ❖ Il **priming** è particolarmente importante dai 4-5 anni che precedono il normale sviluppo puberale fino alla prima fase dell'adolescenza.

PRIMING

Maschi prepuberi > 11 anni

Femmine prepuberi >10 anni

IMPRINTING CON STEROIDI SESSUALI

Femmine

Etinilestradiolo 100 $\mu\text{g}/\text{die}$ os
3 giorni prima del test

Etinilestradiolo cpr 0.05 mg

Maschi

Testosterone 100 mg/die im
3-5 giorni prima del test

Testoviron Depot fiale 100 mg

Manca consenso unanime sulla necessità del priming

RITARDO COSTITUZIONALE :

Trattamento con androgeni

TESTOSTERONE ENANTATO

- ✓ 50-200 mg im ogni 3-4 ws per 4-6 cicli
- ✓ Età minima 14 anni
- ✓ Altezza < 3 centile
- ✓ Stadio puberale G1-2 (testicoli 4 cc)
- ✓ Testosterone < 1 ng/ml

Scarsa autostima che non risponde alla rassicurazione

EFFETTI: caratteri sex sec dopo 4 fiale

Crescita circa 10 cm (azione diretta e sul GH)

No accelerazione maturazione ossea

**Bassa statura
genetica**

RCCP

SGA

**BASSA
STATURA**

GHD

Farmaci

Disturbi psicoaffettivi
Disturbi nutrizionali
Disturbi gastrointestinali
Malattie epatiche
Malattie cardiache
Malattie polmonari
Malattie renali
Malattie endocrine
Malattie metaboliche

ESAMI DI SCREENING

- VES, PCR
- Creatininemia, azotemia
- Esame emocromocitometrico
- Esame urine, equilibrio acido-base (primi 2 anni)
- Calcemia, Fosfatemia, Fosfatasi alcalina
- Proteine e quadro proteico, AST, ALT
- ATG (celiachia)
- TSH, FT4
- PTH
- IGF1
- ACTH/Cortisolo
- Cariotipo

ASSE IPOTALAMO-IPOFISI- GH

Criteria clinici ed auxologici

- ✓ Rallentamento della velocità di crescita
- ✓ Ritardo maturazione ossea
- ✓ Bassa statura ($H < 2SD$ dalla media), non inquadrata nel BG

La valutazione di un possibile deficit di GH non va mai iniziata finché altre cause di bassa statura non siano state valutate ed adeguatamente escluse

CRITERI CLINICI ED AUXOLOGICI

- ✓ altezza < 2 DS e velocità di crescita/anno $< 25^{\circ}$ centile per EC (< 1 DS)
- ✓ altezza < 1.5 DS rispetto all'altezza parenterale
- ✓ grave bassa statura, < 3 DS dalla media
- ✓ in assenza di bassa statura una v. crescita $< 5^{\circ}$ centile (< 2 DS)
- ✓ segni suggestivi di lesione intracranica
- ✓ segni di deficit ipofisario multiplo
- ✓ segni e sintomi di GHD in età neonatale

DEFICIT DI GH in età pediatrica

GH < 8 ng/ml
in risposta a 2
test di stimolo

Bassi livelli di
IGF-I

GH < 20 ng/ml
dopo ARG+GHRH

Markers per valutazione GH

IGF-1

sensibilità 73% - specificità 95%

- ❖ Bassi livelli di IGF-1 non consentono da soli la diagnosi GHD
 - 50% di bassa IGF-1 non è associato a GHD e può essere indicativo di altri disordini associati a scarsa crescita (malnutrizione, patologie di organo)

IGFBP-3

sensibilità 30% - specificità 98%

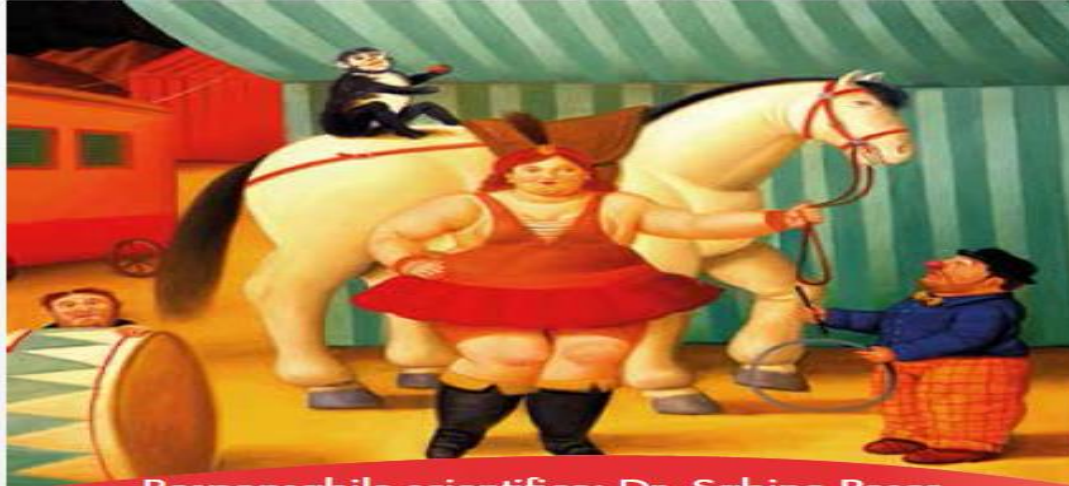
- ❖ Dipende meno dallo stato nutrizionale

DEFICIT DI GH NEL BAMBINO

Scopo della terapia con GH in età pediatrica :

- ❖ Promuovere la crescita lineare, normalizzare la velocità di crescita e la statura
- ❖ Consentire il raggiungimento di una statura adulta nella norma, adeguata al bersaglio genetico

**III CONGRESSO
INTERREGIONALE SUD E ISOLE**
L'adolescente a confronto:
dalla bassa statura all'obesità



Responsabile scientifico: Dr. Sabino Pesce
Coordinatore scientifico: Dr. Luca De Franciscis

Salerno, 16 aprile 2016
Grand Hotel Salerno

GRAZIE PER L'ATTENZIONE