12 - 17 GIUGNO 2010

Centro Congressi Kaya Artemis Resort

Famagosta - Cipro Nord

(Turchia)

Martedì 15 Giugno

08:30 - 10:30

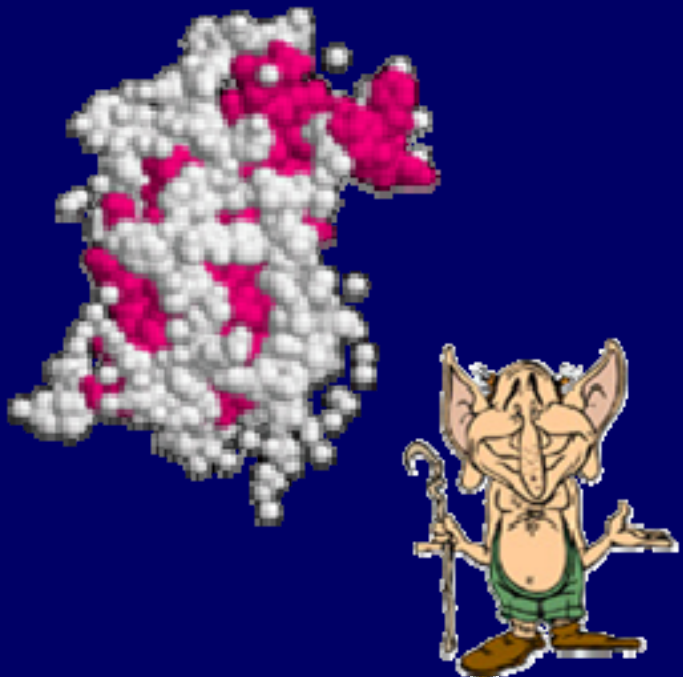
LA BASSA STATURA:
ITER DIAGNOSTICO E NOVITÀ IN TERAPIA - CASI CLINICI

P. Becherucci, S. Bernasconi, L. Biancalani, A. Tenore

16:00 - 20:00

LA BASSA STATURA: ITER DIAGNOSTICO E NOVITÀ IN TERAPIA

P. Becherucci, S. Bernasconi, L. Biancalani, A. Tenore



BASSA STATURA

Iter Diagnostico & Novità in Terapia

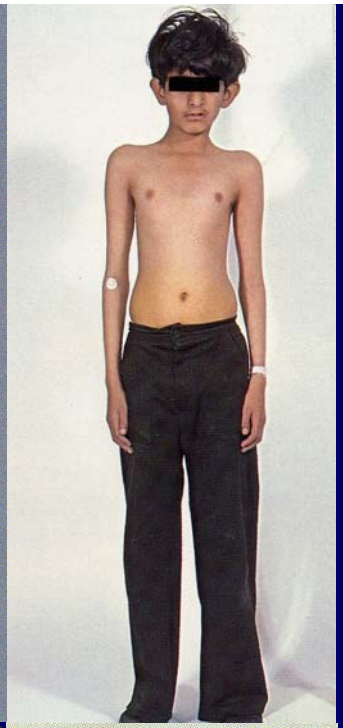
15 Giugno 2010

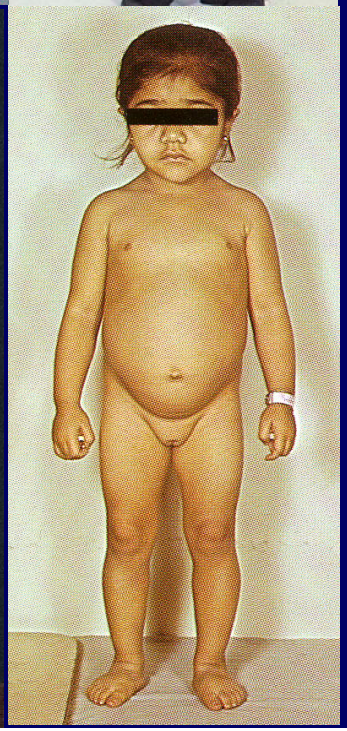
Sessione I

1. Definizione ed Inquadramento delle Basse Stature
2. Concetti e Parametri essenziali per valutare problemi di crescita
3. Iter Diagnostico

Sessione II

4. Terapia della Bassa Statura





BASSA STATURA
ITER DIAGNOSTICO

DEFINIZIONE ED INQUADRAMENTO DELLE BASSE STATURE

Alfred Tenore
Clinica Pediatrica
Università di Udine

In molte circostanze

decisioni cliniche saranno guidate

dall'esito di qualche **misurazione**

Misurazione:

Altezza: { troppo alto: / troppo basso: } → cosa fare ?

Peso: { troppo elevato: / troppo poco: } → cosa fare ?

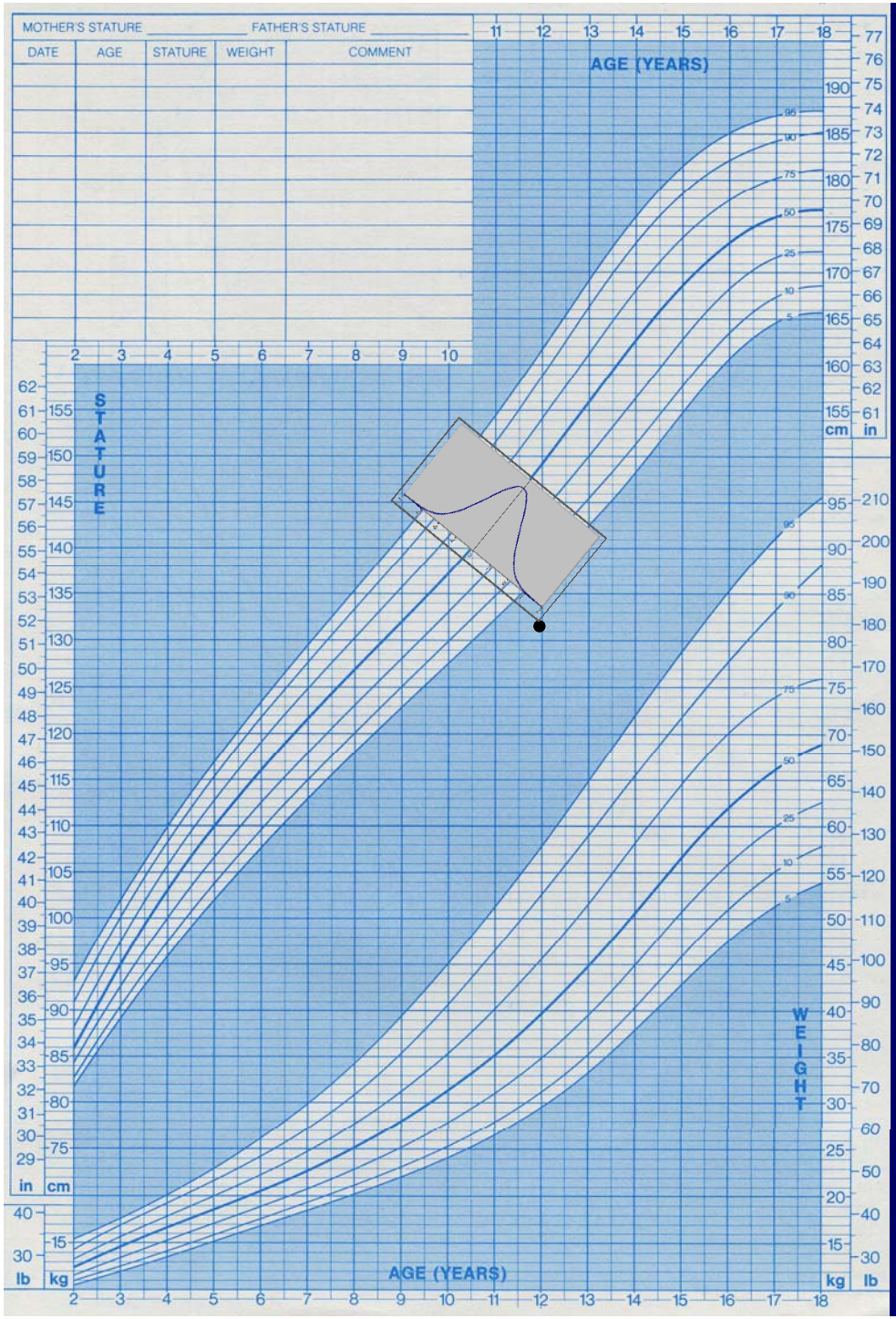
Circonf. Cranica: { troppo grande: / troppo piccola: } → cosa fare ?

Pene: { troppo lungo: / troppo corto: } → cosa fare ?

Età Ossea: { troppo avanti: / troppo indietro: } → cosa fare ?

Esami di Laboratorio: { troppo alti: / troppo bassi: } → cosa fare ?

ecc:



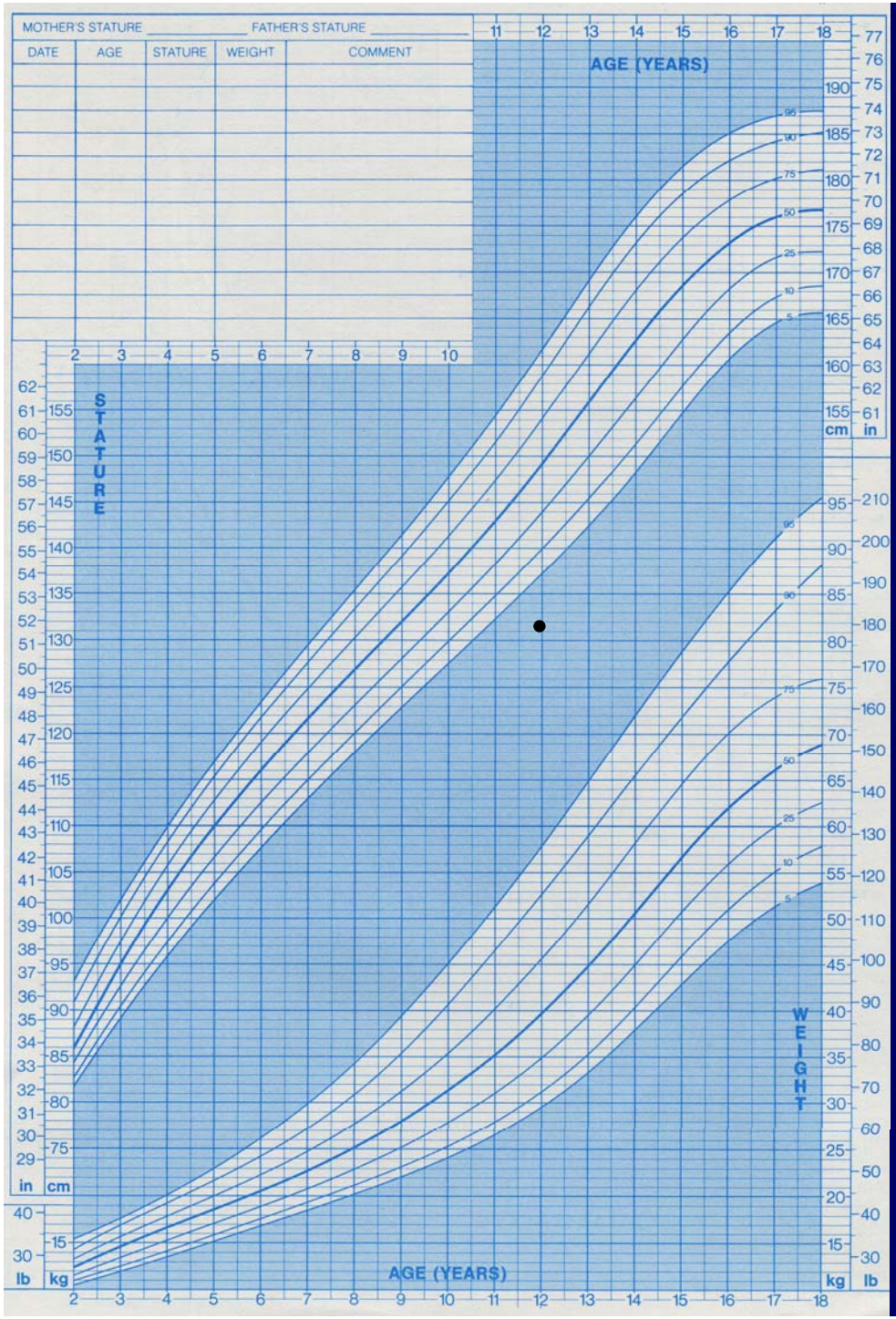
"BASSA STATURA"

Definizione

Statura inferiore
al valore medio per l'età
di più di 2 deviazioni standard

Premessa:

in medicina
Un dato che è 2.5 ds dalla media
è (potenzialmente)
considerato patologico

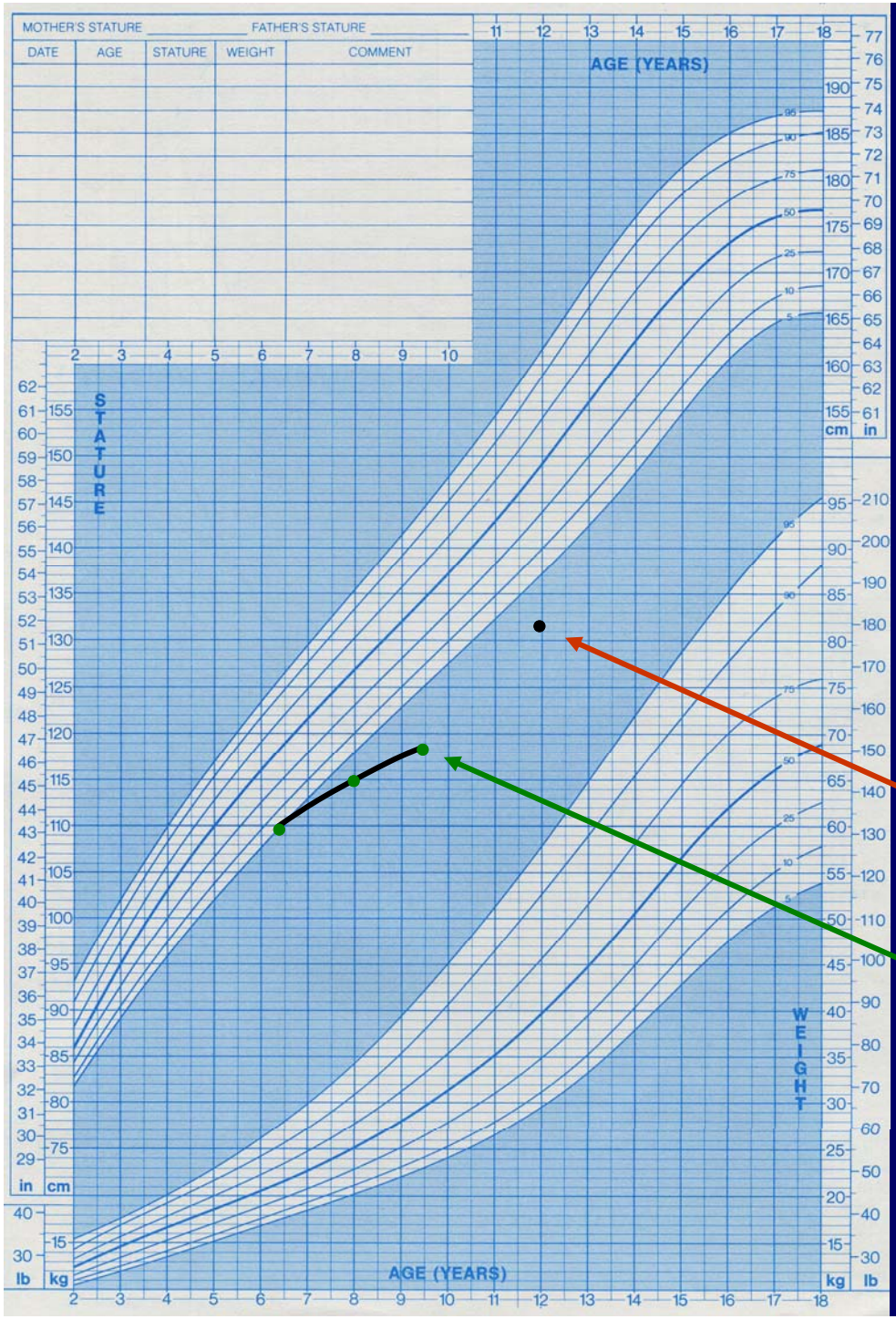


"BASSA STATURA"

Quesito

la constatazione di "bassa statura" è sinonimo di patologia

?



Distinzione tra

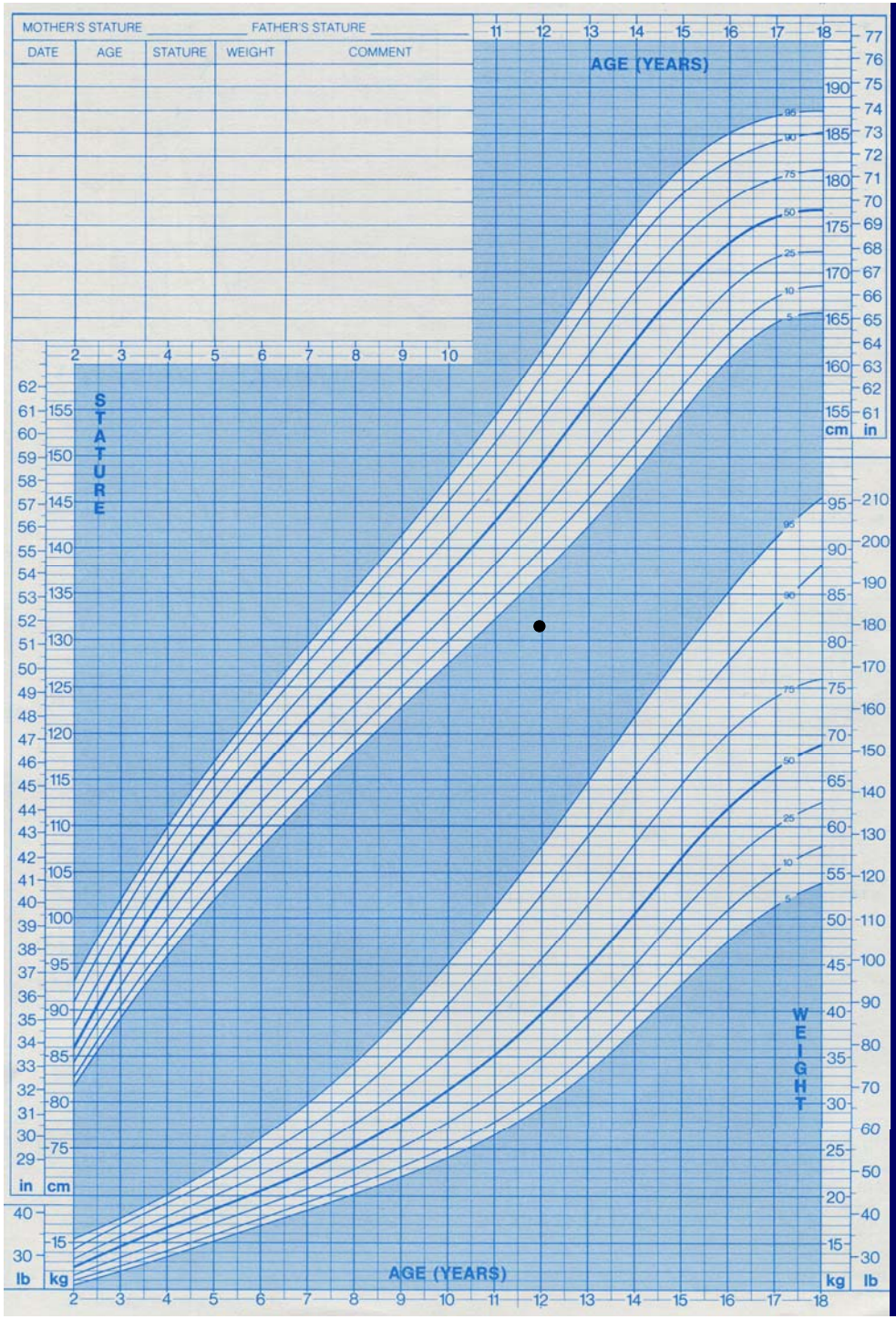
"BASSA STATURA"

e

"CRESCITA LENTA"

è un concetto "STATICO" che indica la statura in termini ASSOLUTI

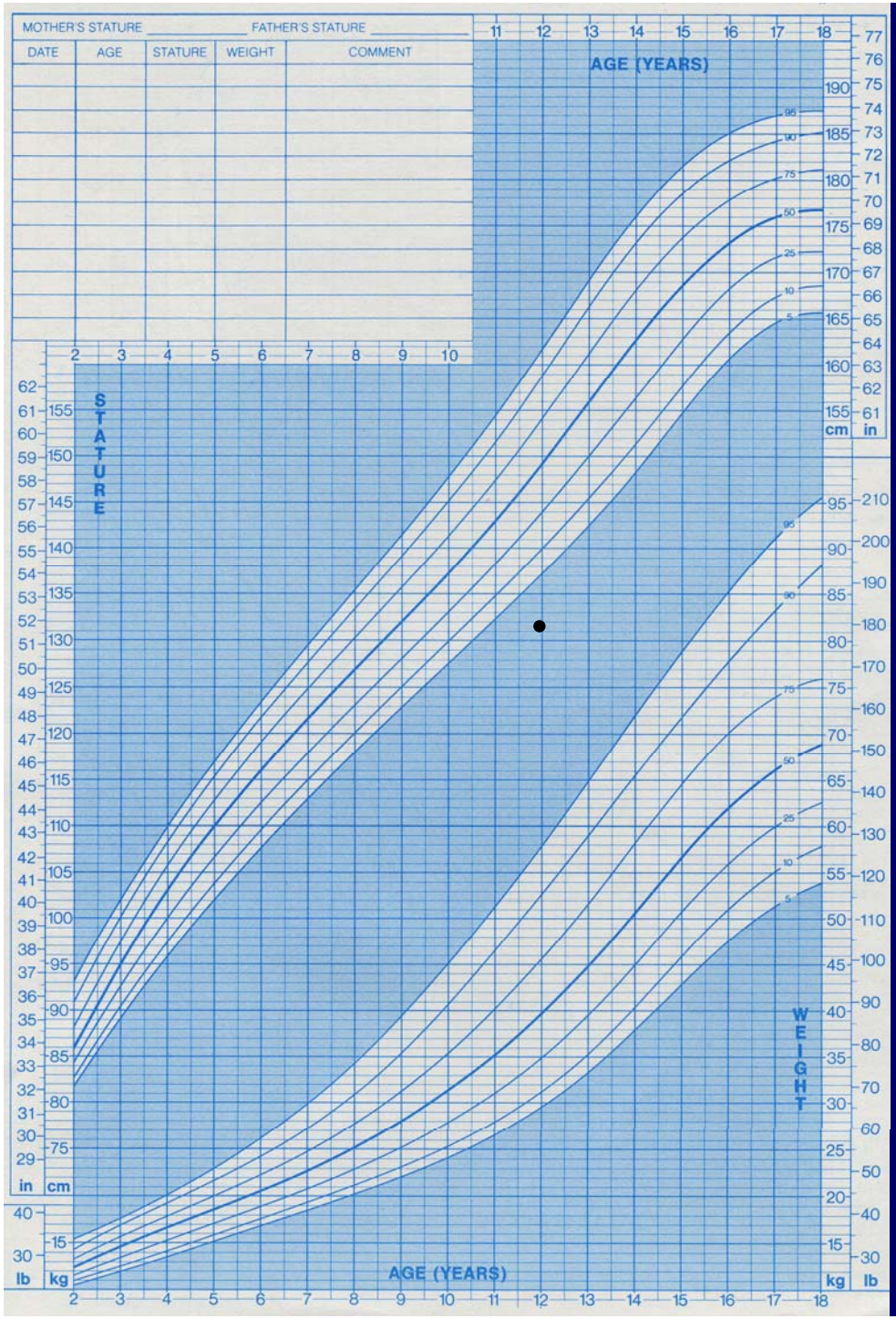
è un concetto "DINAMICO" che indica la statura in termini RELATIVI



Qual è il **compito** del medico quando è confrontato con un bambino di "Bassa Statura" ?

Compito

Cercare di capire se la bassa statura è la conseguenza di una **patologia**



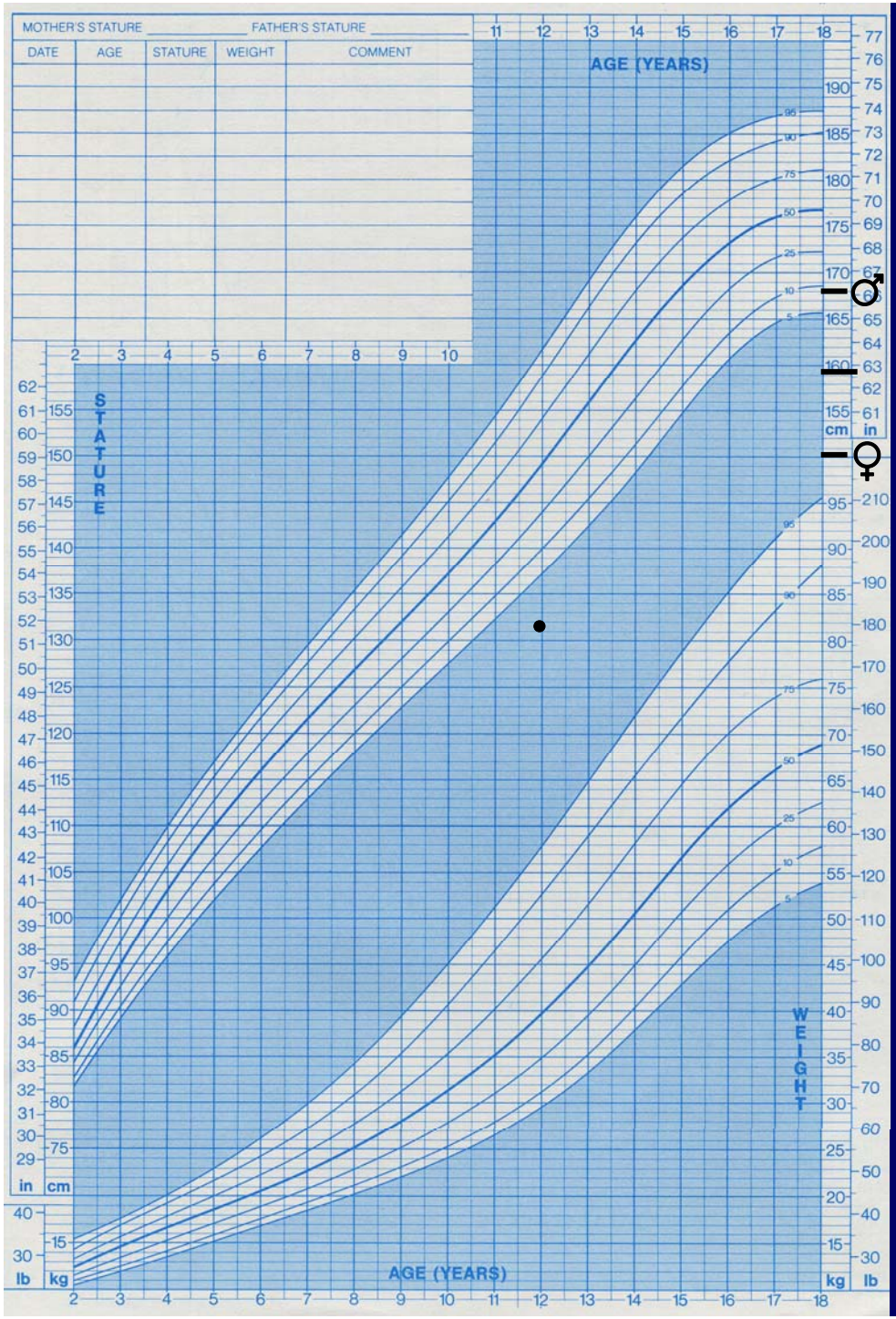
Per includere nozioni di patologia nel concetto di Bassa Statura potremmo distinguere la

"BASSA STATURA"

↓

"Relativa" (sociale)

"Vera" (patologica)



"BASSA STATURA"

"Relativa"

(*Sociale*)

↓

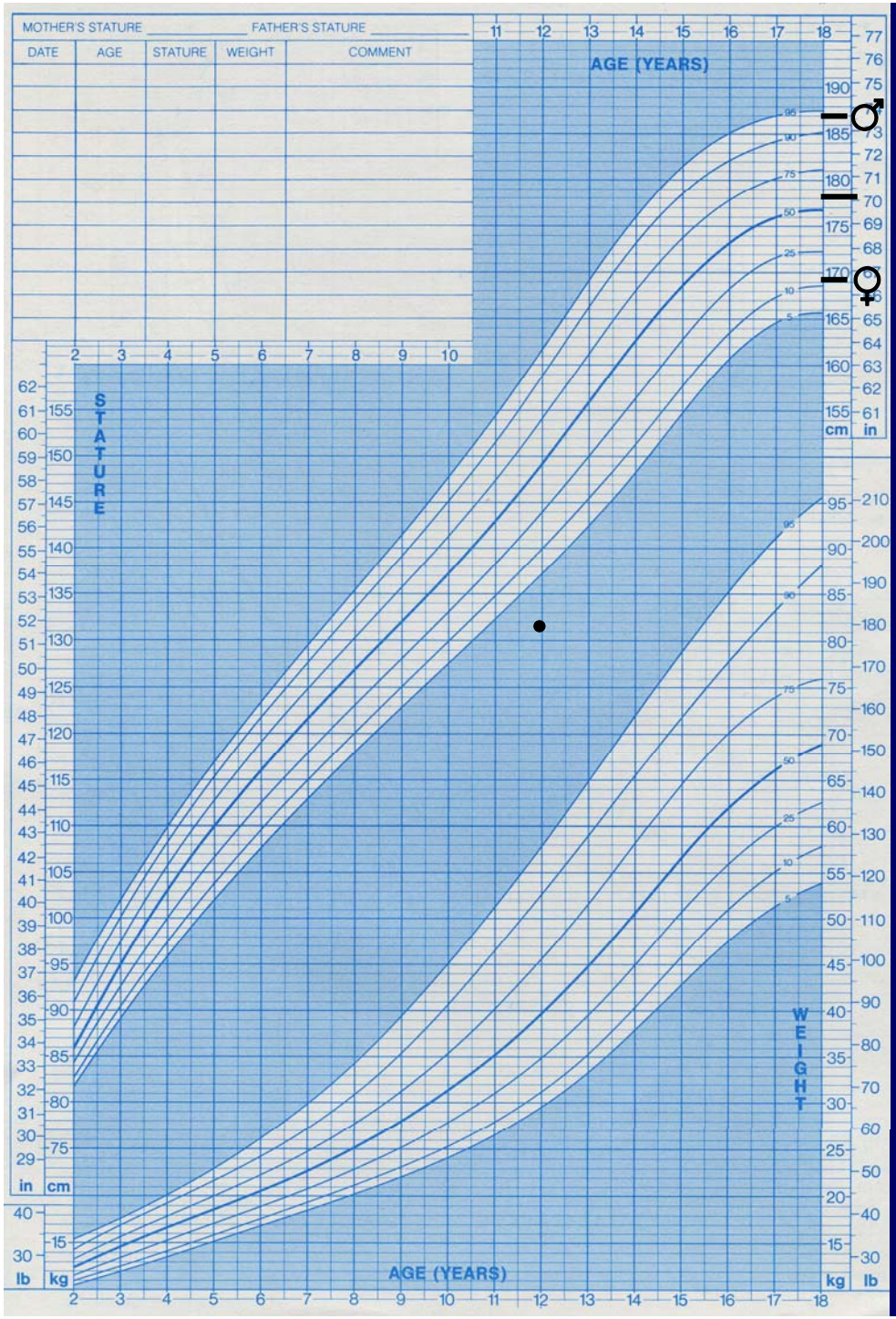
"Basso" rispetto ai **percentili**

NON

rispetto al **potenziale genetico**

↓

(sociale / estetico)



"BASSA STATURA"

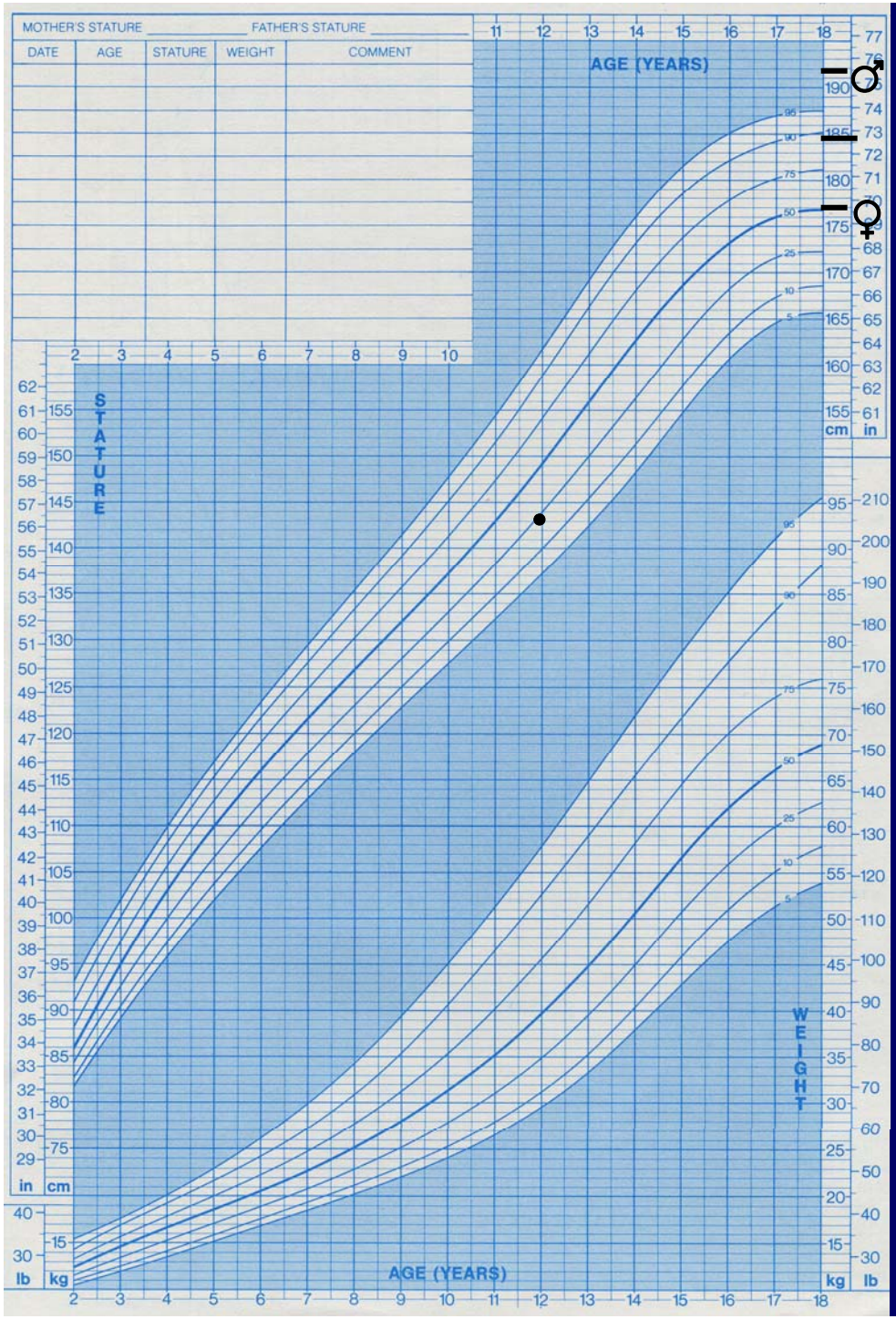
"Vera"

"Basso" rispetto ai **percentili**

MA ANCHE

rispetto al **potenziale genetico**

(*probabile* patologia)



Altezza "Normale"

↓

ma che

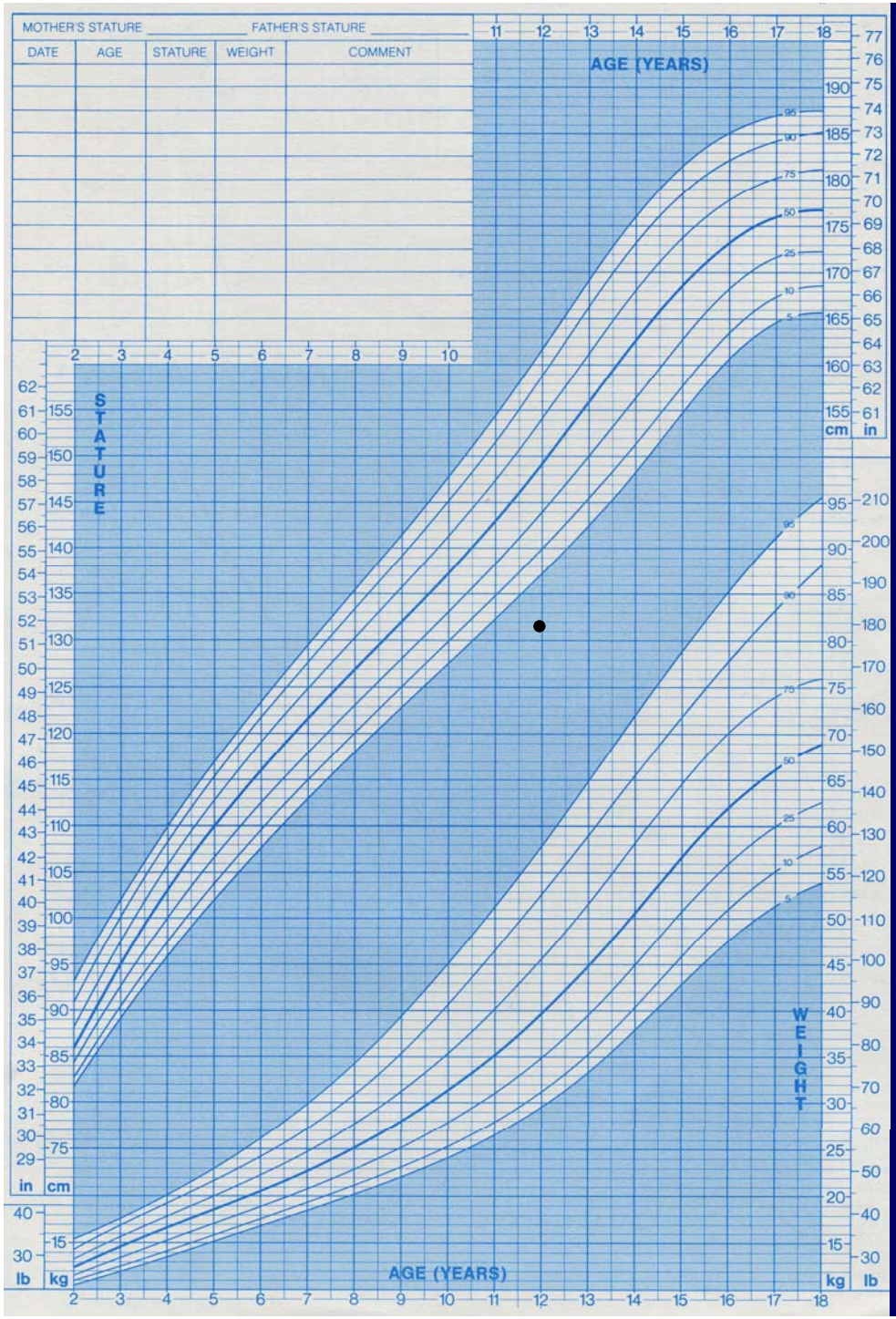
SI DISCOSTA

rispetto al potenziale genetico

↓

(*probabile* patologia)

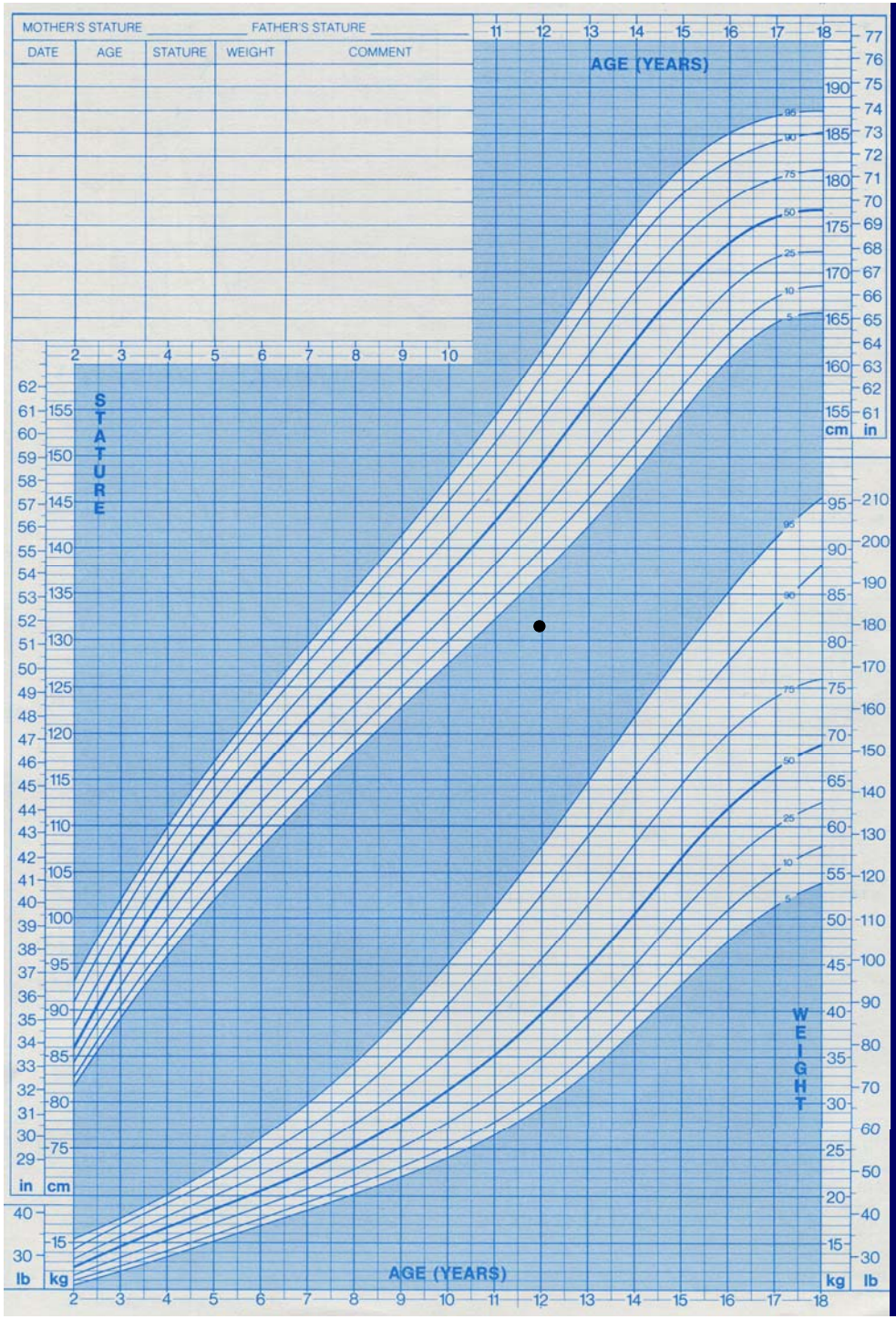
Questo è il ragazzo che può più facilmente sfuggire ad un tempestivo approfondimento diagnostico



Implicazioni della Bassa Statura

"BASSA STATURA" e "PATOLOGIA"

NON SONO sinonimi

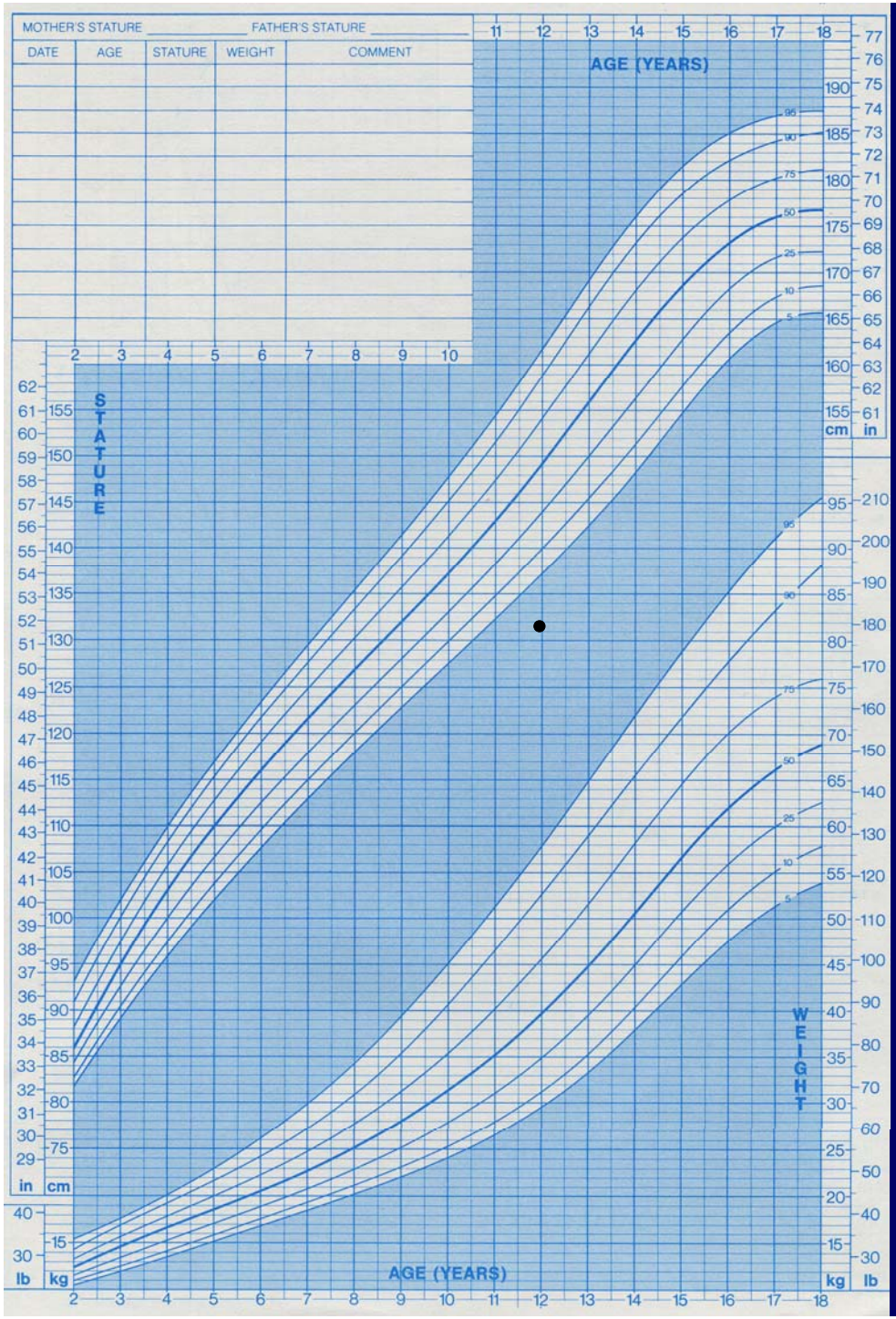


Conclusione - 1

Solo perché una persona è bassa,

ciò non significa che necessariamente soffre di una patologia

!



Quesito

Che tipo di **patologie** possono essere responsabile di BASSA STATURA

?

Bassa Statura - Verso l'Iter Diagnostico

PREMNESSE :

1) Credenza comune :

Se un bambino è basso o non cresce

→ *pensare a* → Deficit ormonale

→ GH

Pensiero ragionevole:

→ *nome* → "Ormone della Crescita"
(*perché stimola la crescita !*)

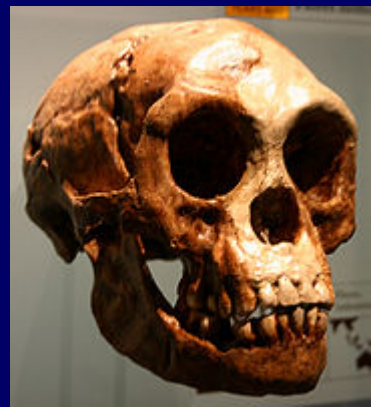
Non del tutto vero !

Bassa Statura - Verso l'Iter Diagnostico

S. di Laron :

1) Rallentamento della crescita staturale
2) Alti livelli di GH (mutazione recettore GH)
3) Bassa statura (♀ 119 cm)
   (♂ 124 cm)

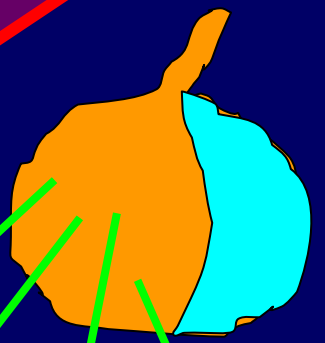
Homo floresiensis



Ormoni dell'Adenoipofisi

Il GH (come gli altri ormoni ipofisari)

tropina → **Stimola la secrezione di un ormone da una ghiandola (struttura) bersaglio**



LH/FSH → **Gonadi**

ACTH → **Surrene**

TSH → **Tiroide**

GH → **Fegato/rene** → **IGF-1**

Premessa:

Una considerazione completa delle cause di
BASSA STATURA
assomiglierebbe all'indice delle patologie
di un trattato di
Pediatria Generale

Pertanto:

Ci limiteremo a capire come distinguere
le varie "categorie" responsabili della
BASSA STATURA

Le Basse Stature possono essere classificate in DUE categorie generali

"Congenite"

Disturbi primitivi di crescita

"Acquisite"

Disturbi secondari di crescita

con varianti "normali"

Bassa Statura genetica

Ritardo costituzionale di crescita

Bassa Statura - Verso l'Iter Diagnostico

Ogni Pediatra :

Dovrebbe avere alla portata di mano le conoscenze di 2 processi fisiologici essenziali

a) La normale **crescita**

b) Il normale **sviluppo puberale**

Crescita e Sviluppo puberale :

Risultato di un milieu interno ottimale

"lusso" → anche di crescere e svilupparsi

Bassa Statura - Verso l'Iter Diagnostico

In presenza di malattie sistemiche croniche

Il corpo trascura i due processi che non servono alla sopravivenza e che tendono a derubare il corpo di importanti materiali che servirebbero a "riparare il danno presente"

a) La crescita normale →
b) Lo sviluppo puberale normale →

} Rallentamento/arresto

Bassa Statura - Verso l'Iter Diagnostico

Conclusione - 1

Solo perché una persona è bassa,

ciò non significa che necessariamente soffre di una patologia

!

Conclusione - 2

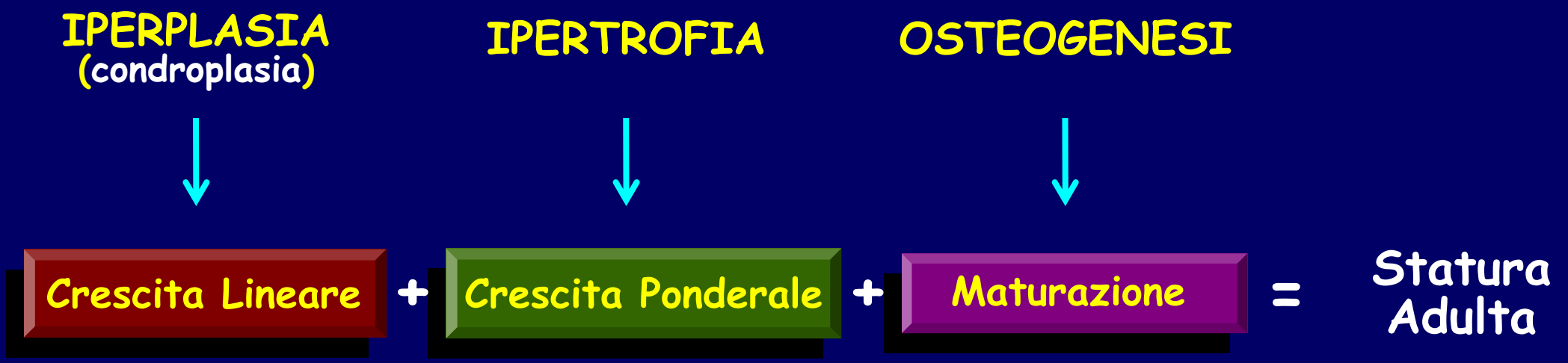
Considerare la crescita (e pubertà) Come un "lusso"

se il bambino non cresce, il corpo ci sta comunicando che c'è qualche cosa che NON VA

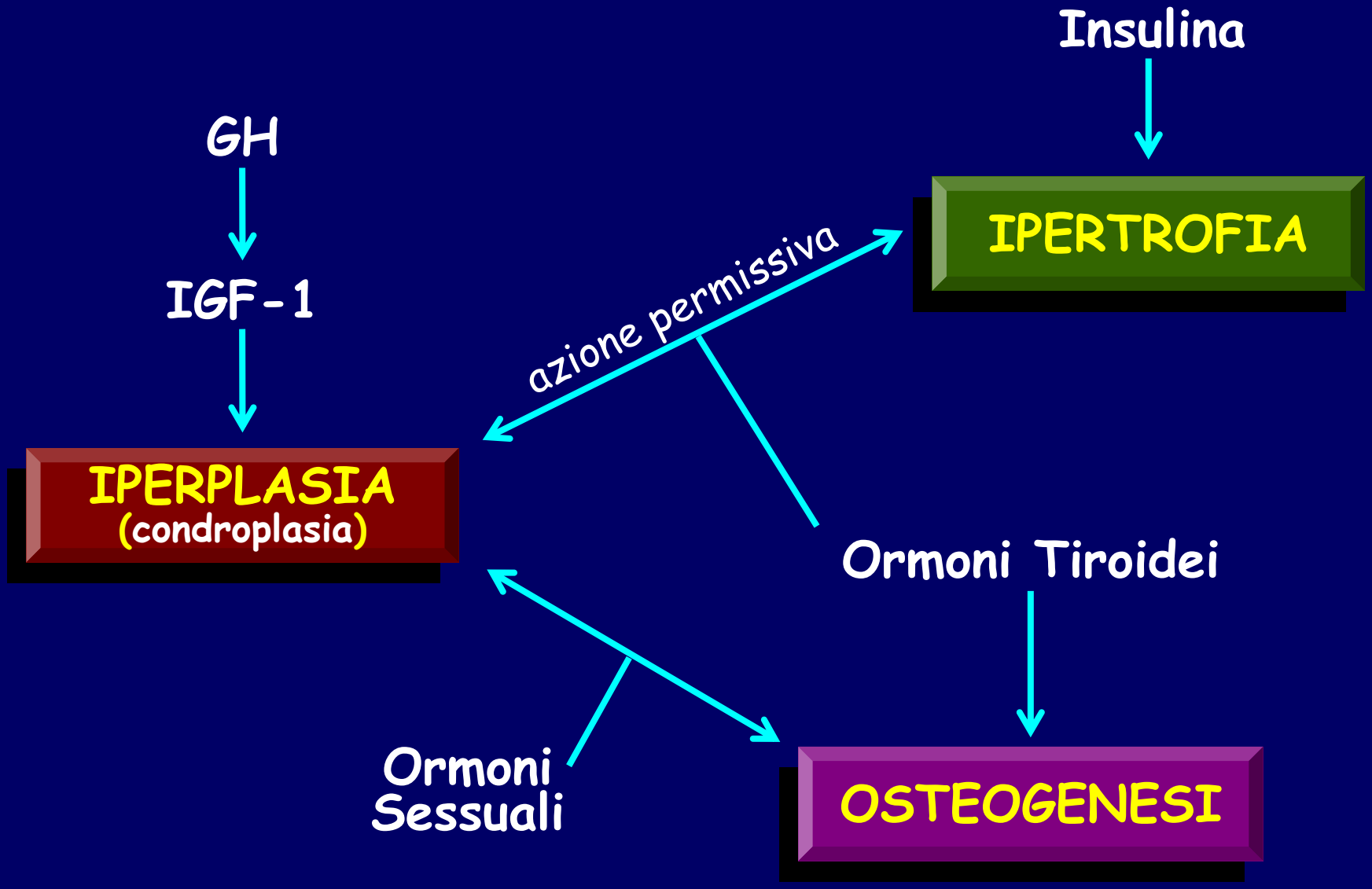
!

Concetti essenziali per valutare problemi di crescita :

Processi Cellulari che controllano le Variabili che portano alla Statura Adulta



Il Ruolo degli Ormoni come Mediatori della Crescita e della Maturazione



Ormoni come Mediatori della Crescita

Potenziale Genetico

In assenza di ostacoli pre- e/o post-natali, gli ormoni eseguiranno le indicazioni di crescita secondo le indicazioni genetiche

Fattori Pre-Natali

Materni
Fetali

Fattori Post-Natali

Nutrizionali
Salute
Psicologici
Socioeconomici

ORMONI

Crescita Lineare + **Crescita Ponderale** + **Maturazione** = **Statura Adulta**

Parametri Essenziali per la Valutazione della Bassa Statura

Cosa serve per fare Diagnosi di "problema di crescita ?

Sapere :

1) Come … rispetto all'età

Età staturale (ES)
Età cronologica (EC)

2) Come sta "m… il corpo

Età Ossea (EO)

3) Con quale modalità sta c… o

Velocità di Crescita (VC)

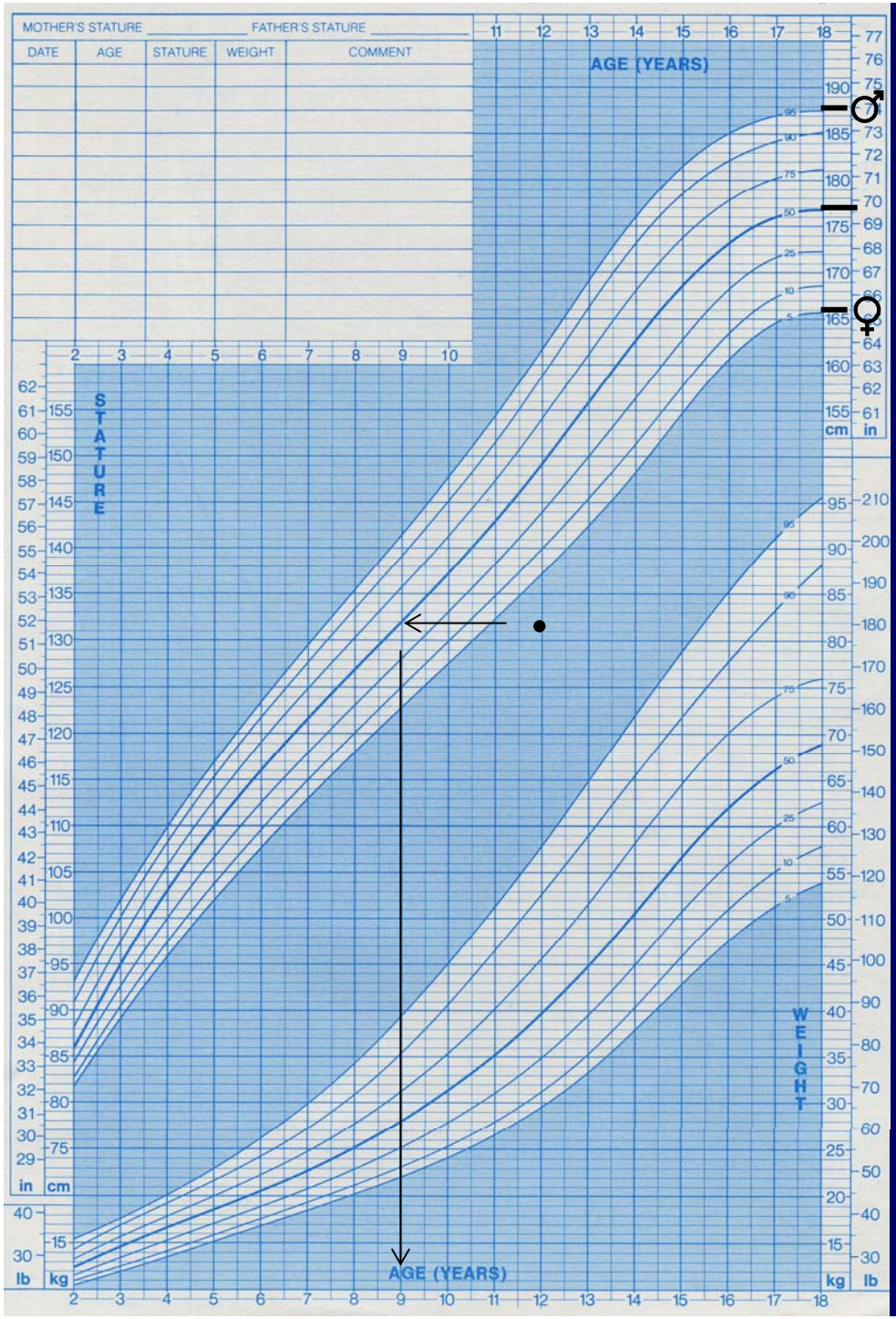
ETÀ

ETÀ CRONOLOGICA (EC): Età anagrafica

ETÀ

ETÀ CRONOLOGICA (EC): Età anagrafica

"ETÀ STATURALE" (ES):



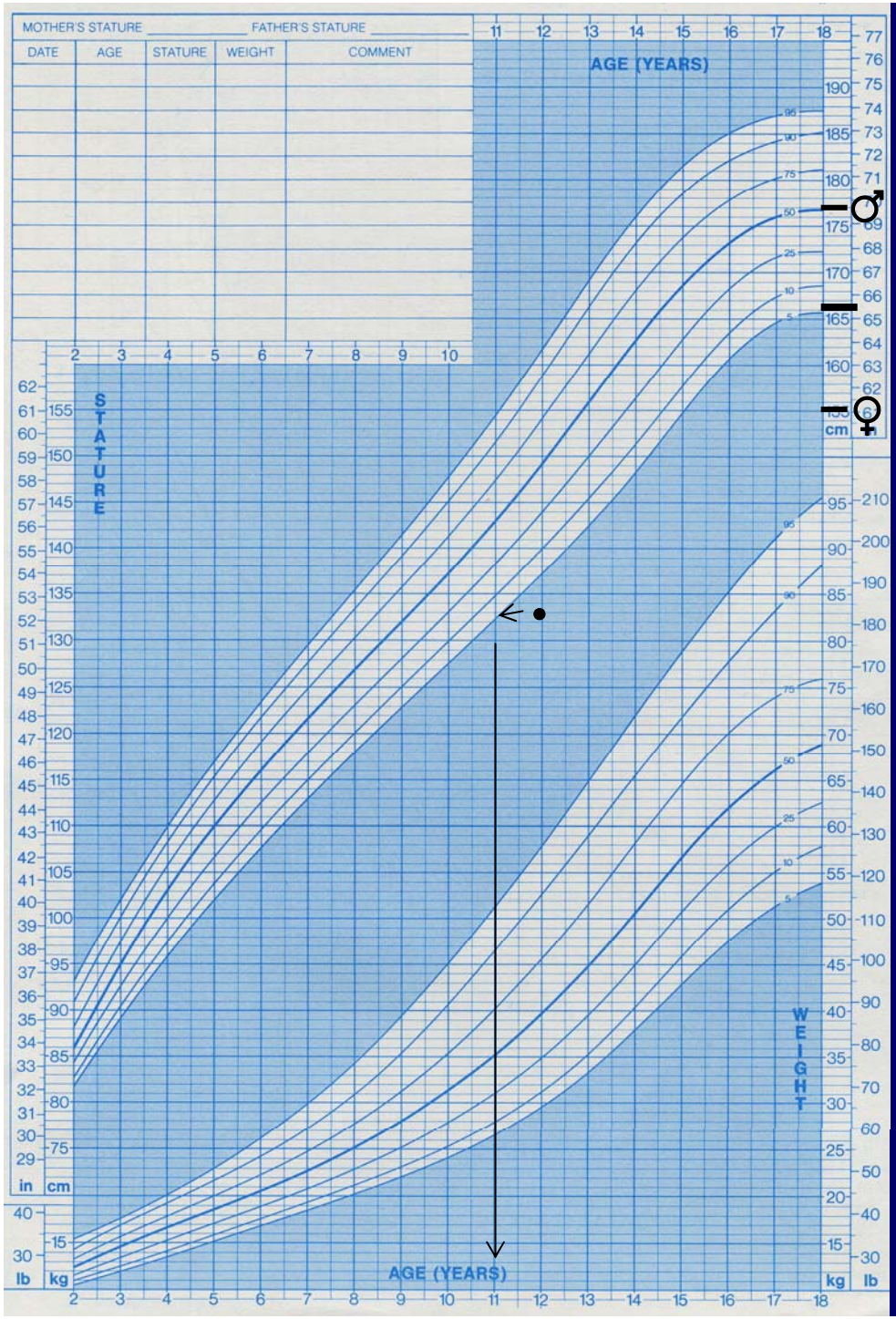
Età Staturale

Età cronologica alla quale l'altezza di un individuo corrisponde al

"50esimo" percentile

EC = 12

ES = 9



Età Staturale

Età cronologica alla quale l'altezza di un individuo corrisponde al *percentile* dell'Altezza Media dei Genitori

EC = 12

ES = 11

ETÀ

ETÀ CRONOLOGICA (EC): Età anagrafica

ETÀ STATURALE (ES):

"ETÀ OSSEA " (EO):

Una misura del grado di maturazione scheletrica secondo degli standards comunemente in uso

(atlante
di *Greulich & Pyle*,
di *Tanner*,
di *Roche*)

Lettura dell'Età Ossea

è basata sulla trasformazione da

Crescita e Calcificazione delle Cartilagini di Accrescimento

Formazione "Cartilaginosa" dell' epifisi ← GH

Crescita della Cartilagine dell'epifisi

Formazione del nucleo di ossificazione dell'epifisi

Ormoni sessuali

T_4

Crescita e Calcificazione delle Cartilagini di Accrescimento

L'Assenza di un nucleo di ossificazione (Età Ossea "Ritardata")

Non Esiste la formazione cartilaginea

Deficit di

GH

Esiste la formazione Cartilaginea ma non riesce ad essere calcificata

Deficit di Ormoni

Tiroidei e Sessuali

ETÀ

ETÀ CRONOLOGICA (EC): Età anagrafica

ETÀ STATURALE (ES): L'estrapolazione dell'altezza di un individuo al percentile che corrisponde l'altezza media dei genitori

ETÀ OSSEA (EO): Una misura del grado di maturazione scheletrica secondo degli standards comunemente in uso

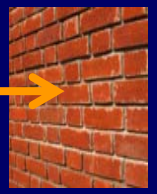
"ETÀ PUBERALE " (EP):

ETÀ

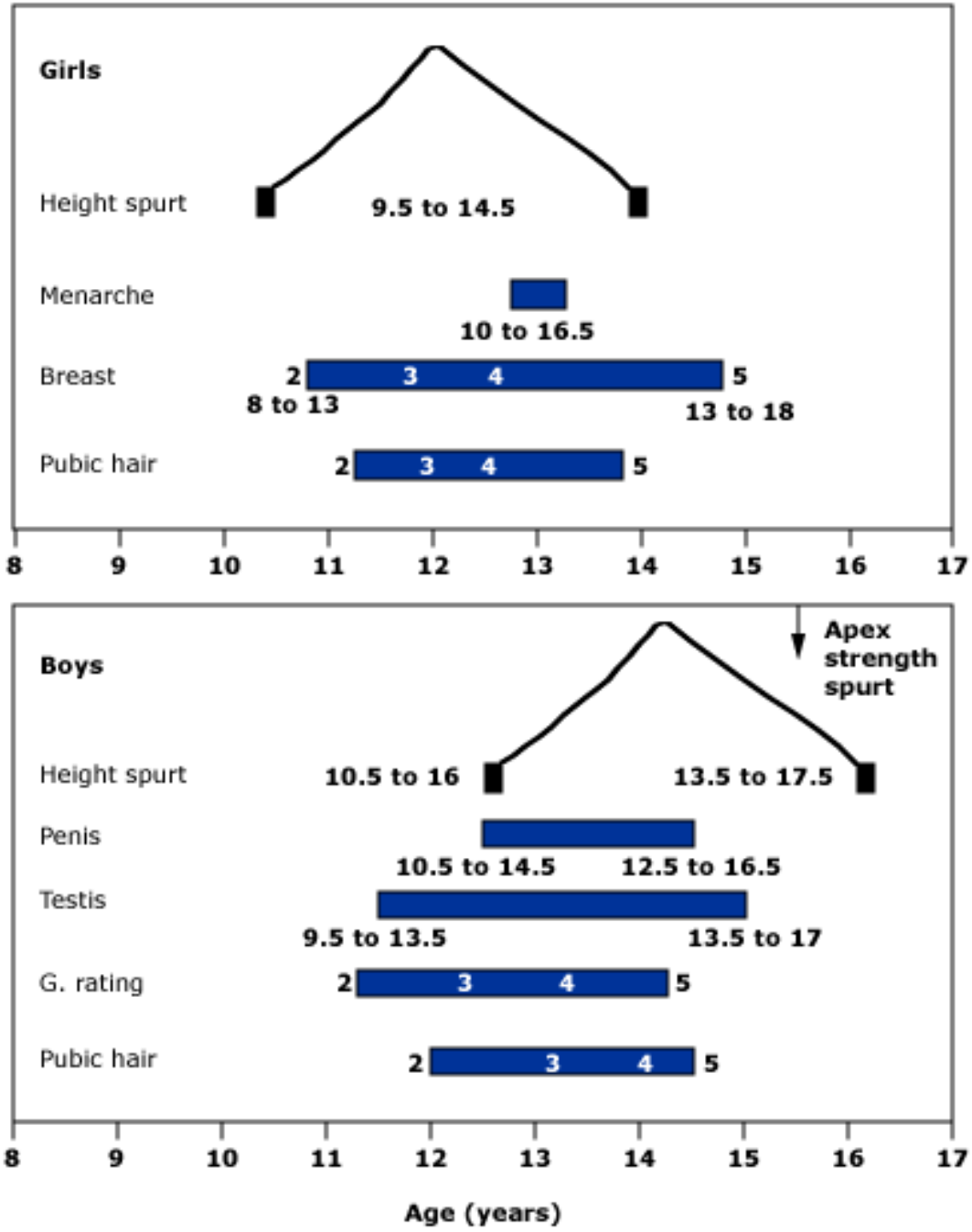
ETÀ PUBERALE (EP) :

L'età in cui si manifestano i vari segni dei caratteri sessuali secondari

(EP) —Correla con→ (EO)

NON Correla con →  (EC)

EP = EO



ETÀ

ETÀ CRONOLOGICA (EC): Età anagrafica

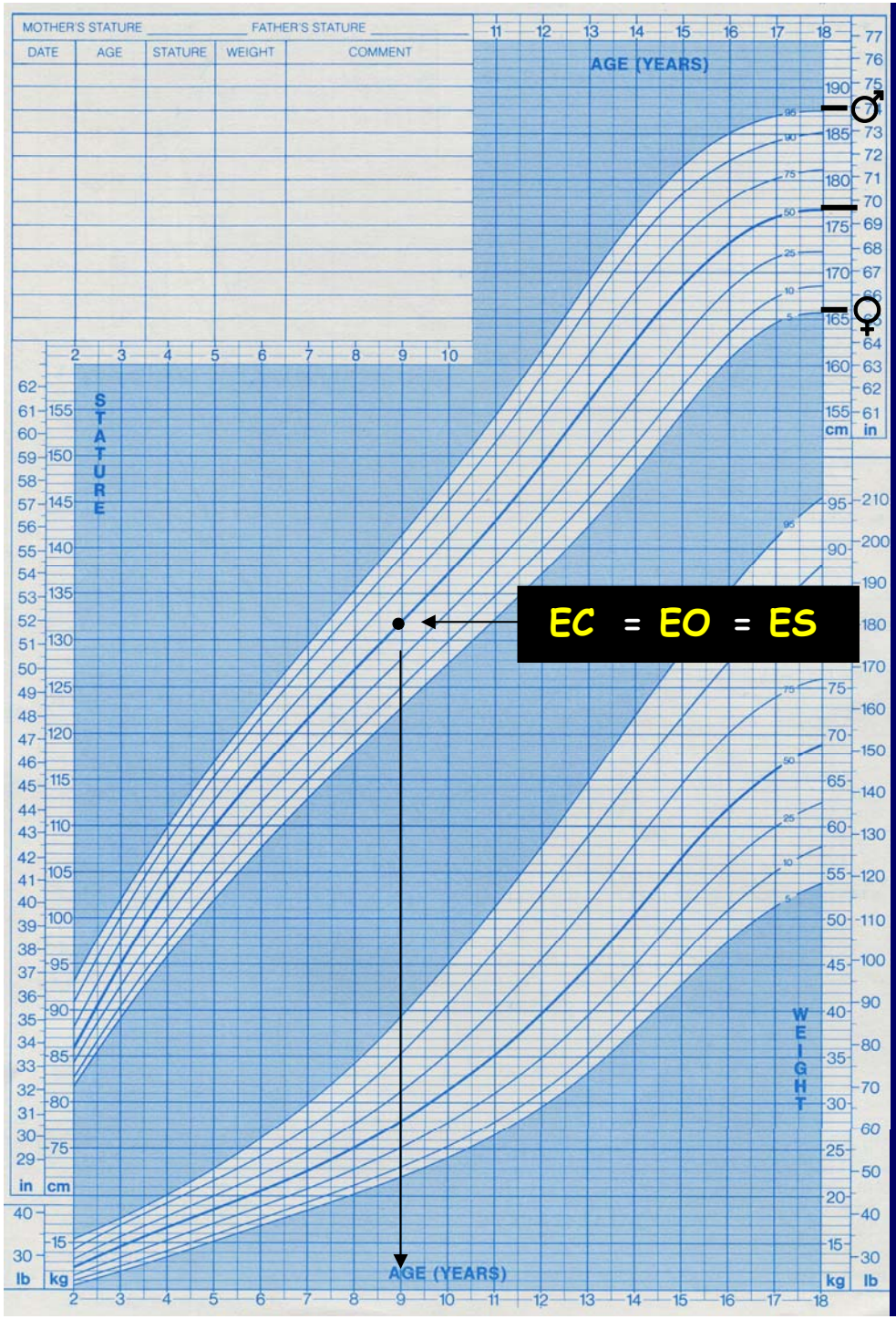
ETÀ STATURALE (ES): L'estrapolazione dell'altezza di un individuo al percentile che corrisponde l'altezza media dei genitori

ETÀ OSSEA (EO): Una misura del grado di maturazione scheletrica secondo degli standards comunemente in uso

Situazione Ideale

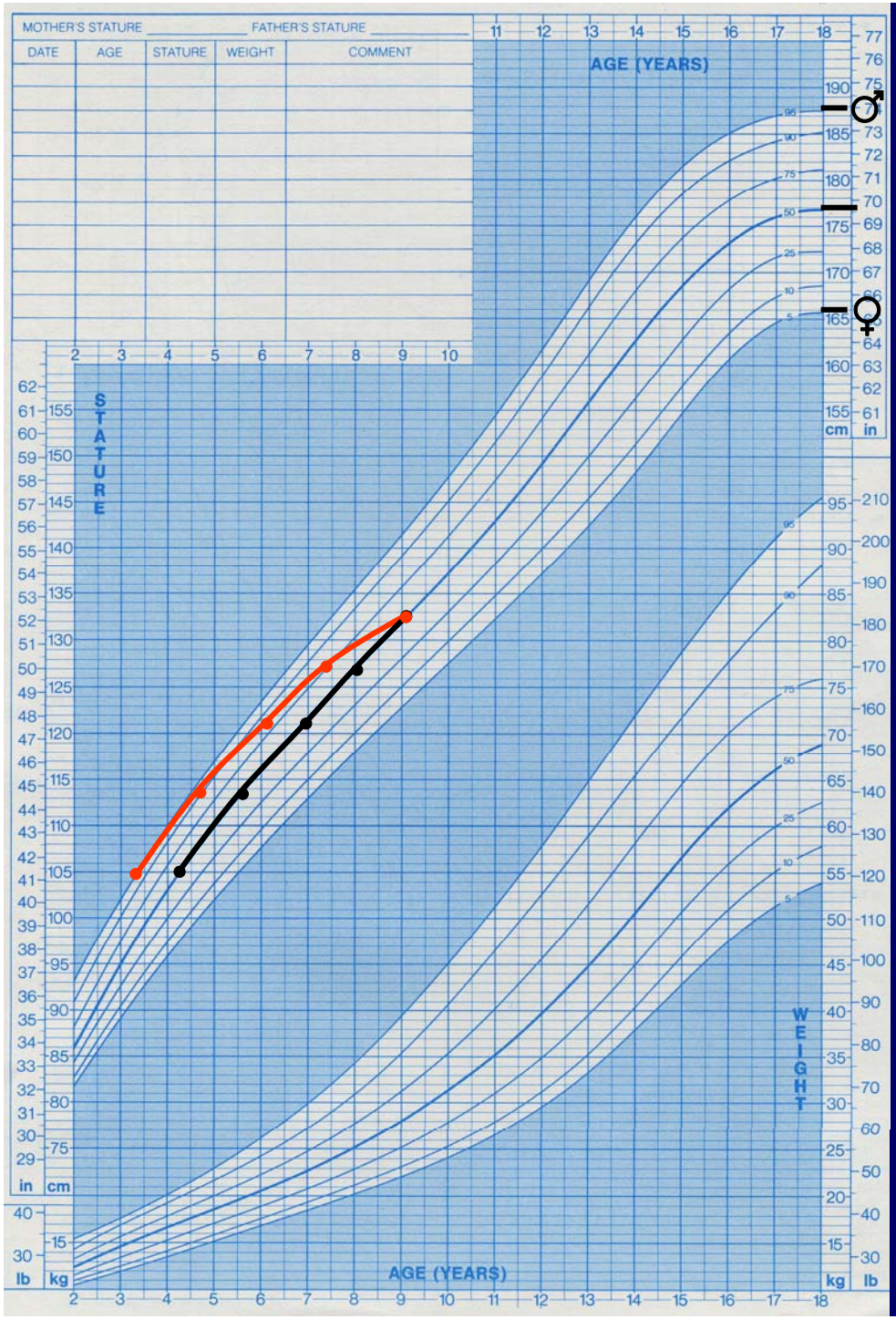
EC = EO = ES

Esempio: $9_{anni} = 9_{anni} = 9_{anni}$



EC = 9
EO = 9
ES = 9

TUTTAVIA !



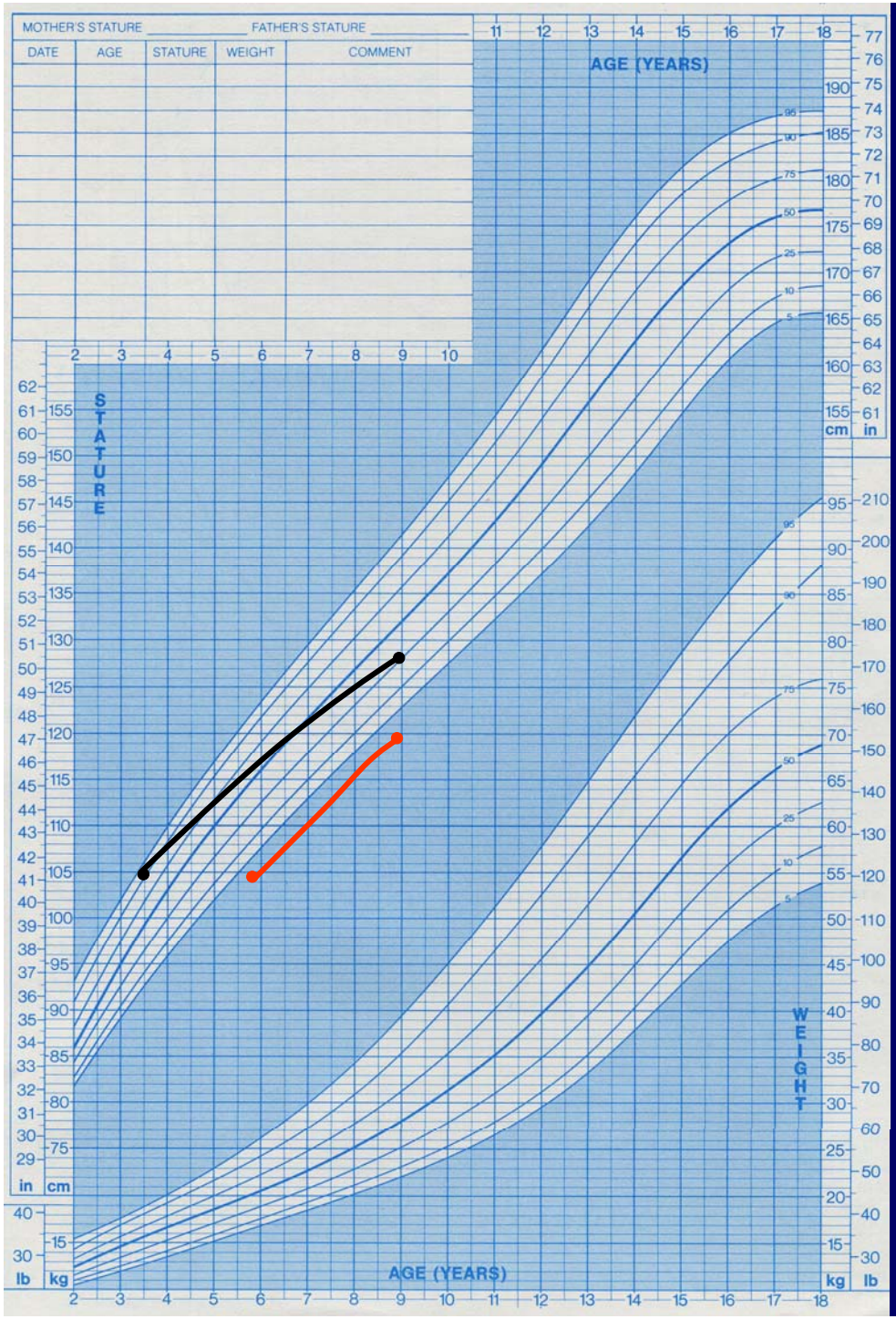
EC = 9
EO = 9
ES = 9

Non è dove ti trovi che conta, ma **come ci sei arrivato lì** !

Velocità di Crescita

Velocità di crescita:

Incremento annuale di crescita
in Peso (gm/anno)
o
in Altezza (cm/anno).



Chi è il ragazzo "Normale" ?

Velocità di Crescita:

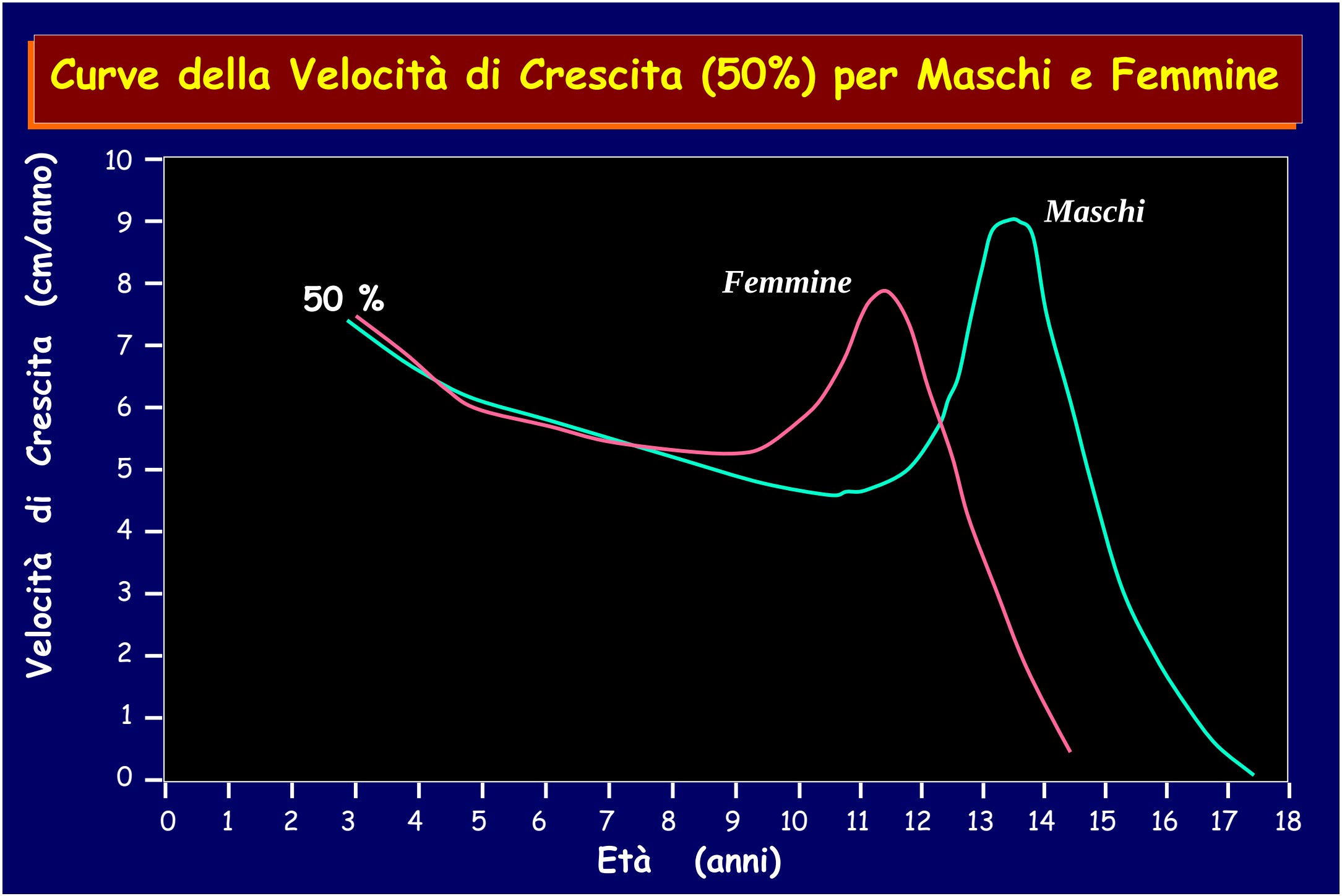
È l'indice più sensibile della salute di un bambino

Normale Velocità di Crescita

Età	cm	velocità di Crescita (vc)
Nascita (N)	50	crescita intrauterina di circa 50 cm/anno
1 anno	25	50% della vc intrauterina
2 anno	12.5	50% della vc del 1mo anno
3 anno	10.0	2,5 cm meno della vc del 2do anno
4 anno	7.5	2,5 cm meno della vc del 3^{zo} anno
5 anno	5	2,5 cm meno della vc del 4to anno

(Dal 5° al 10° anno, la vc è di circa 5cm/anno)

Curve della Velocità di Crescita (50%) per Maschi e Femmine



Velocità di Crescita

REGOLA

La Velocità di Crescita è l'indice più sensibile della salute di un bambino

ECCEZIONE

Alterazioni della velocità di crescita nei primi 2 anni di vita possono essere "fisiologici"

Fattori che Influiscono sulla Grandezza del Corpo

Alla Nascita

Fattori Materni :

- Genoma materno 20%
- Fattori materni 32%
  (ambientali)

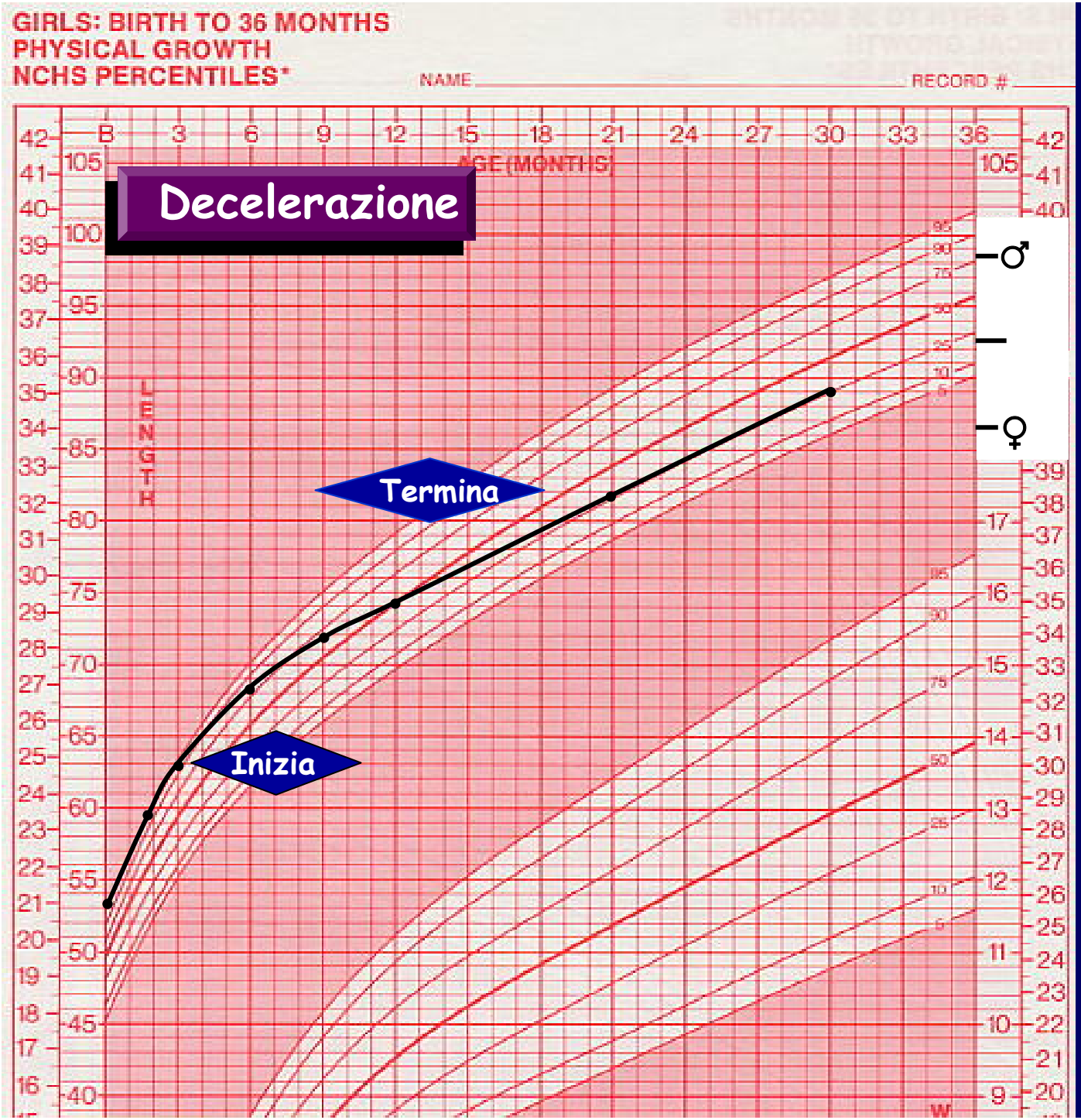
Genoma del feto 18%

Fattori sconosciuti 30%

Dopo la Nascita

Potenziale Genetico

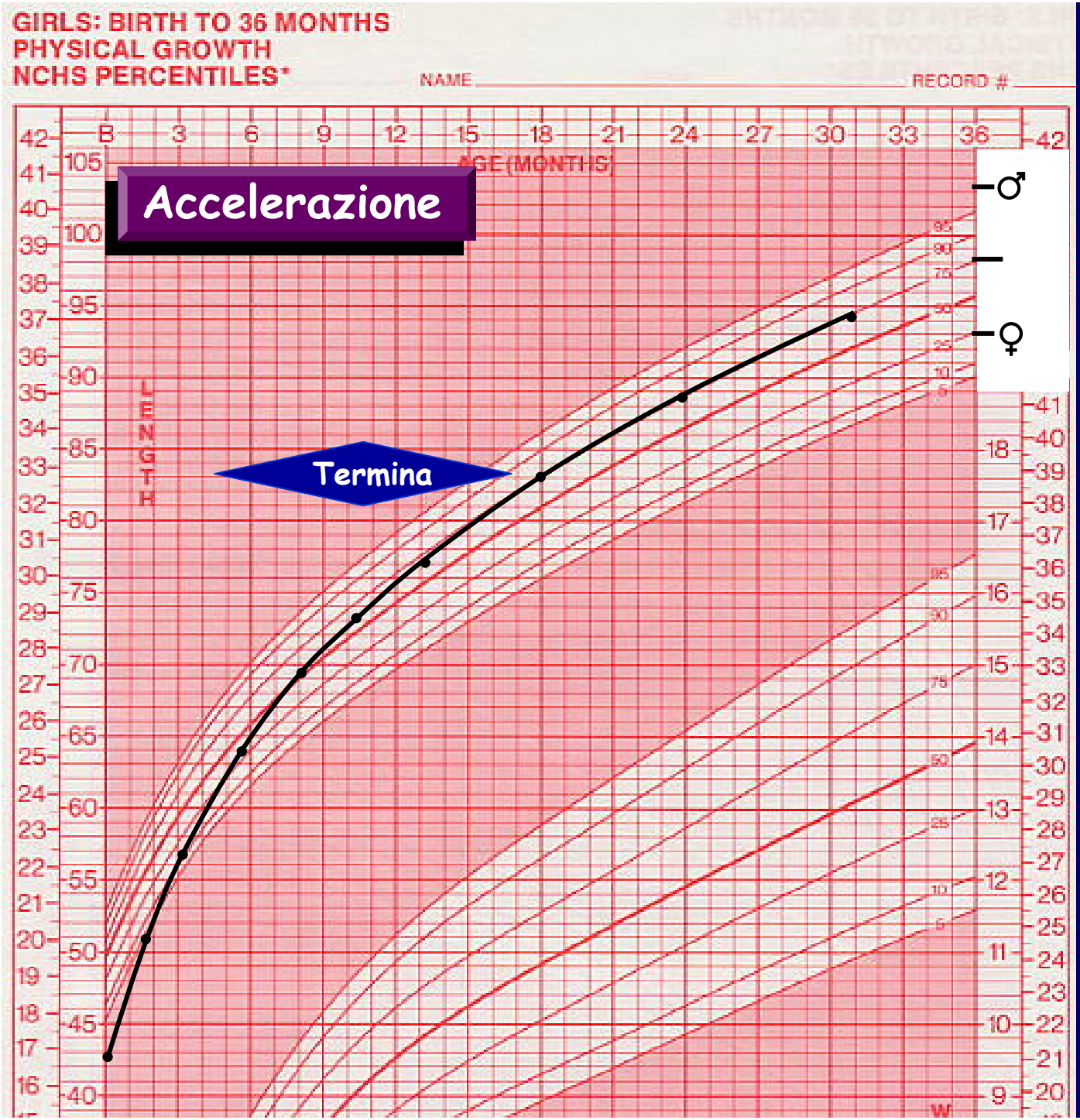
Dopo la Nascita,
alterazione della velocità di crescita, possono riflettere
l'altezza media dei genitori



Se l'altezza media dei genitori è **sotto** il 50mo percentile e la lunghezza del bambino alla nascita cade **sopra** il 50mo percentile, allora, la decelerazione della crescita:

* **inizia** a circa 3 mesi

* **termina** entro il 18mo mesi



Se l'altezza media dei genitori è **sopra** il 50mo percentile e la lunghezza del bambino alla nascita cade **sotto** il 50mo percentile, allora, l'accelerazione della crescita:

* **inizia** immediatamente dopo la nascita

* **termina** entro il 18mo mese

Dai 18 – 24 mesi in poi,
il bambino tende a seguire un canale
di crescita costante

La statura di un bambino
inizia a correlare con la statura dei genitori
dai i 2 anni in poi

Un MASCHIO raggiunge $\frac{1}{2}$ della sua statura adulta a 2 anni

Nascita	50.0 cm
1 anno	25.0 cm
2 anno	12.5 cm

TOTALE 87.5 cm

x 2

175 cm

Una FEMMINA raggiunge $\frac{1}{2}$ della sua statura adulta a 18 mesi

Nascita	50.0 cm
1 anno	25.0 cm
2 anno	12.5 cm

TOTALE 87.5 cm

- 6 cm

TOTALE 81.5 cm

x 2

163 cm

altezza adulta ♂ ♀ media

Fattori che Influiscono sulla Crescita Normale

A. Potenziale Genetico

B. Influenze Sessuali

B. Influenze Stagionali

Fattori che Influiscono sulla Crescita Normale

A. Potenziale Genetico

1. La statura è uno dei tratti ereditari più riconosciuti nell'uomo

   ("r" nei gemelli monozigotici = 0.95)

2. Formula di Tanner per la predizione della Statura Adulta:

   a. Calcolare l'Altezza Media dei Genitori (AMG)

$$AMG = \frac{(\text{altezza padre}) + (\text{altezza madre})}{2}$$

Fattori che Influiscono sulla Crescita Normale

A. Potenziale Genetico

b. Calcolo per MASCHI (M)

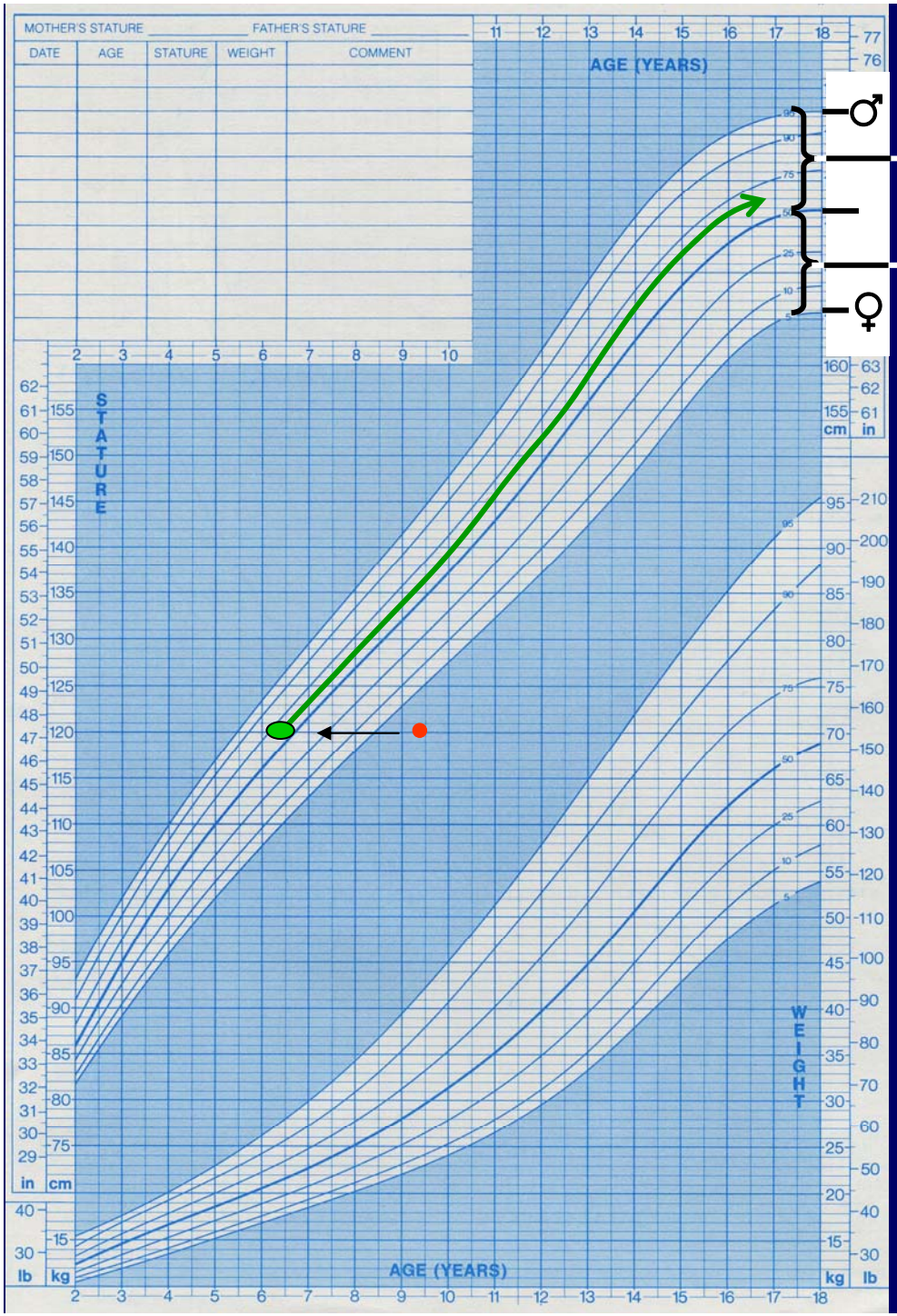
(M = 176.8 + 0.8 (AMG + 6.5 – 176.8)

(Altezza Predetta = M ± 10 cm)

c. Calcolo per FEMMINE (F)

(F = 163.7 + 0.8 (AMG - 6.5 – 163.7)

(Altezza Predetta = F ± 9 cm)



♂

figli

AMG

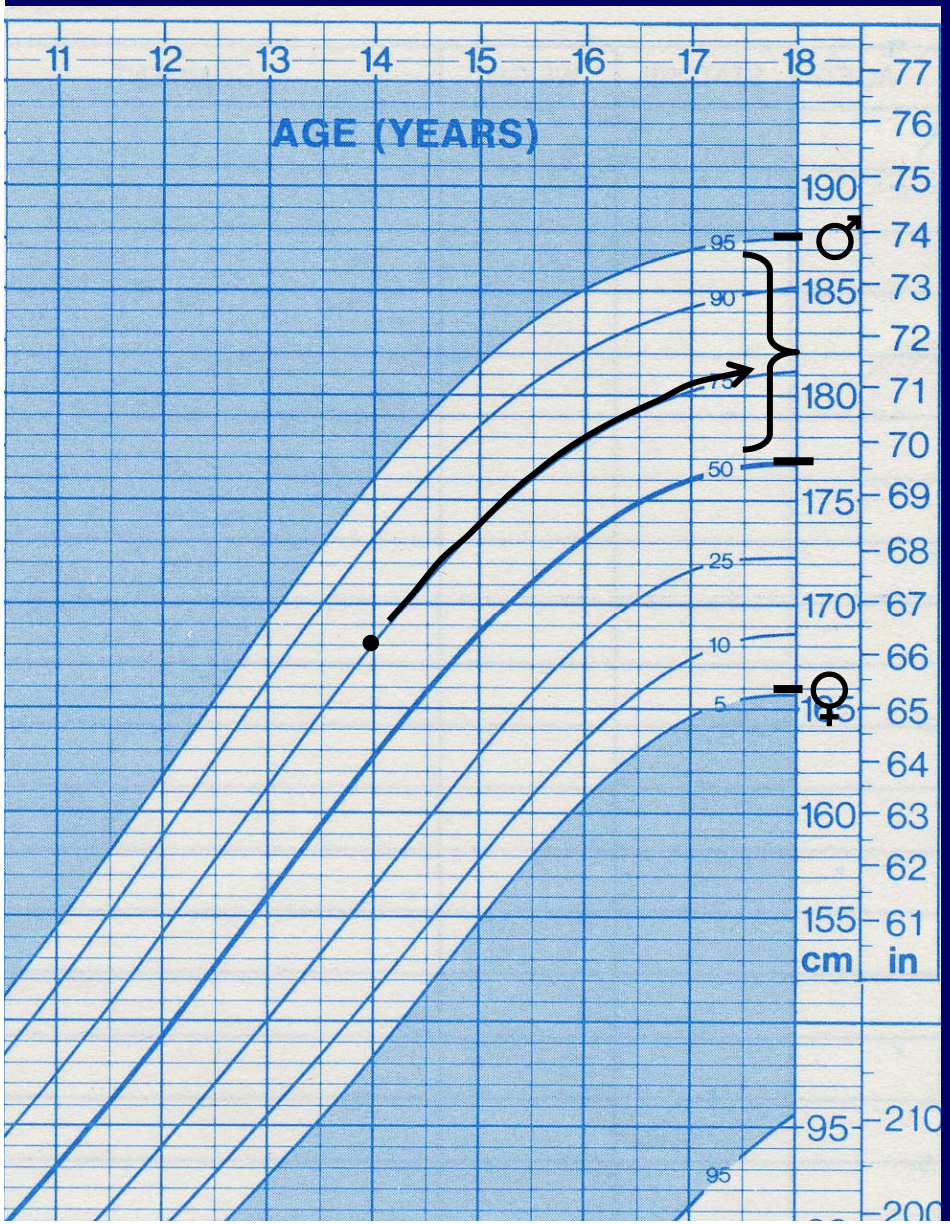
figlie

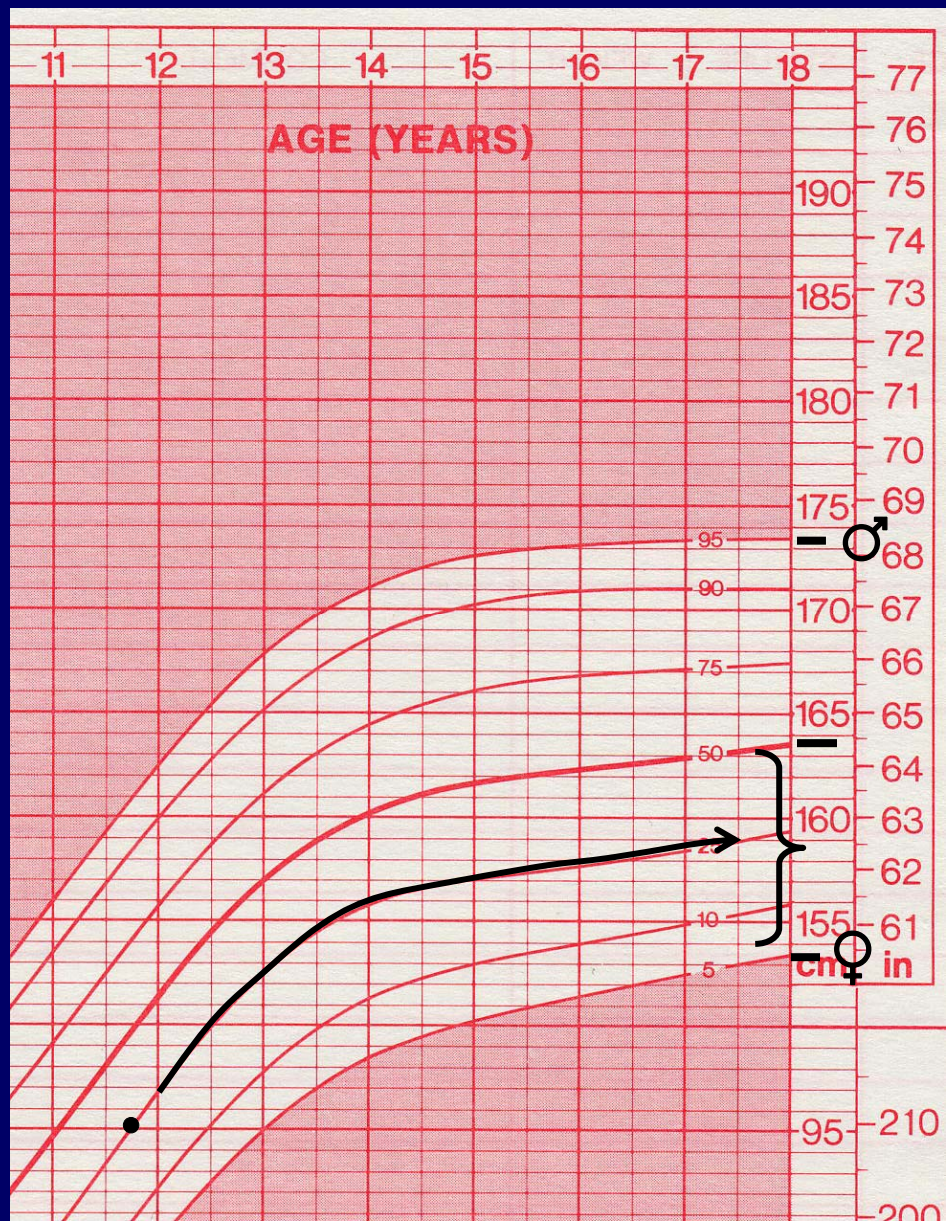
♀

A. Potenziale Genetico

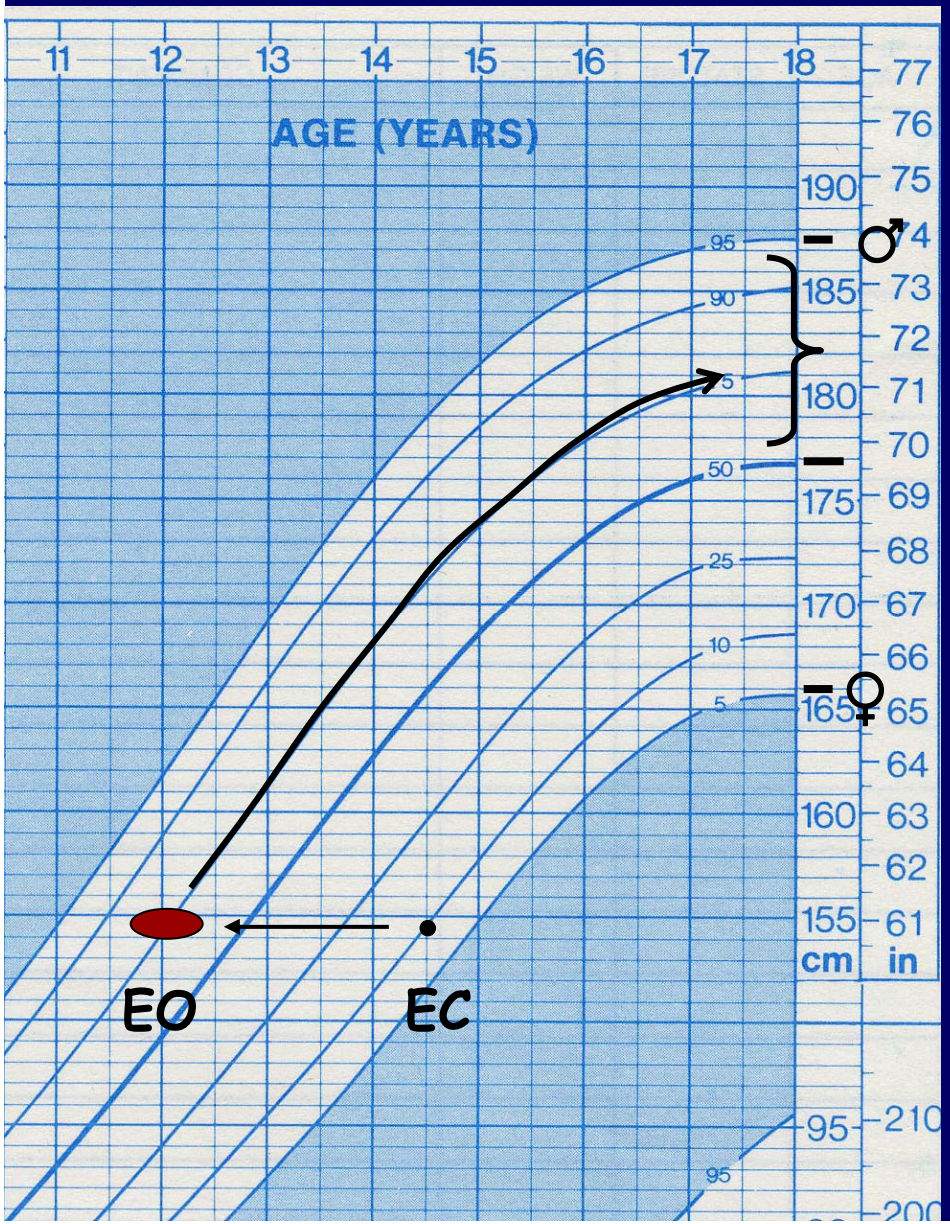
1. Altezza Media dei Genitori
2. Estrapolazione dell' Età Ossea

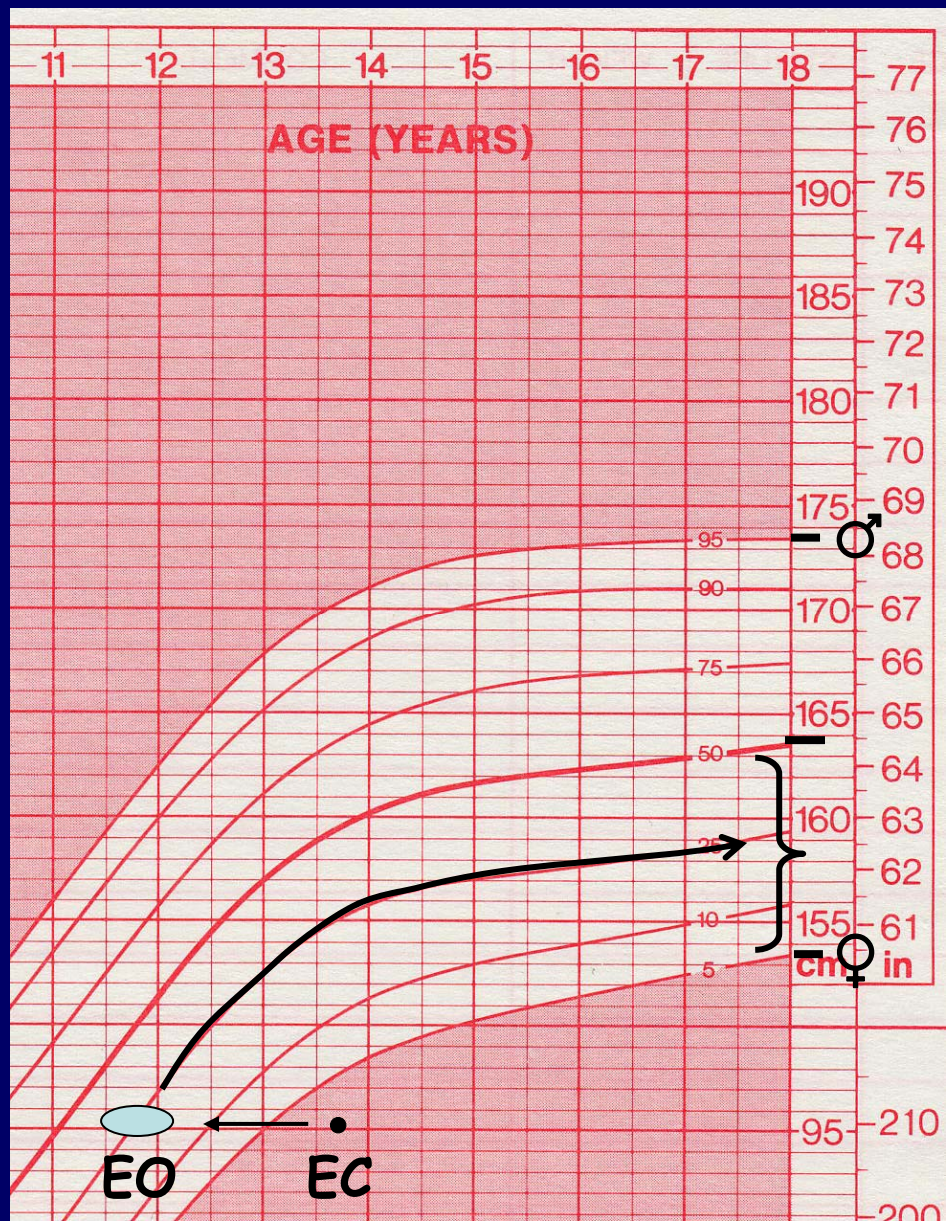
Determinazione del Potenziale Genetico



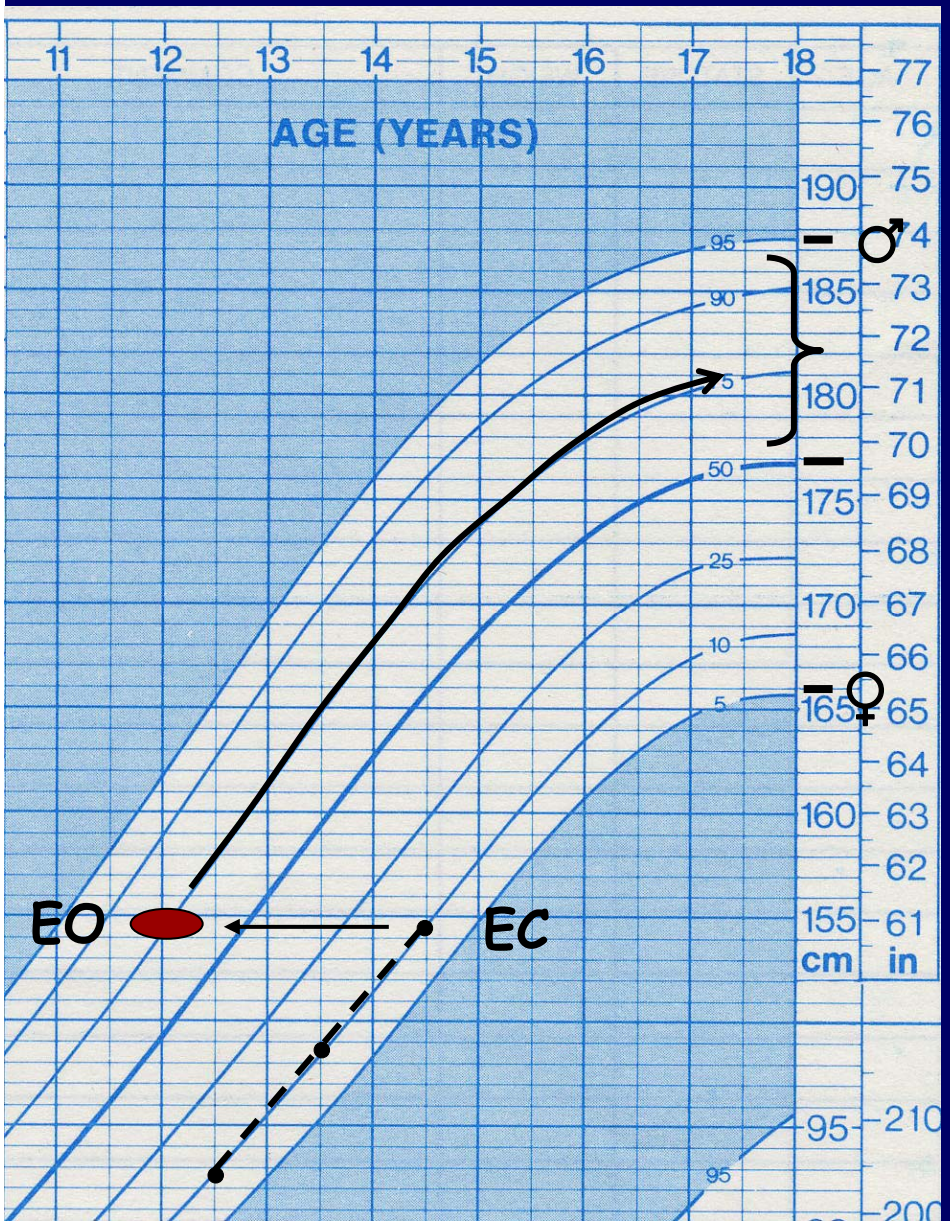


Determinazione del Potenziale Genetico
Corretto per l'età ossea

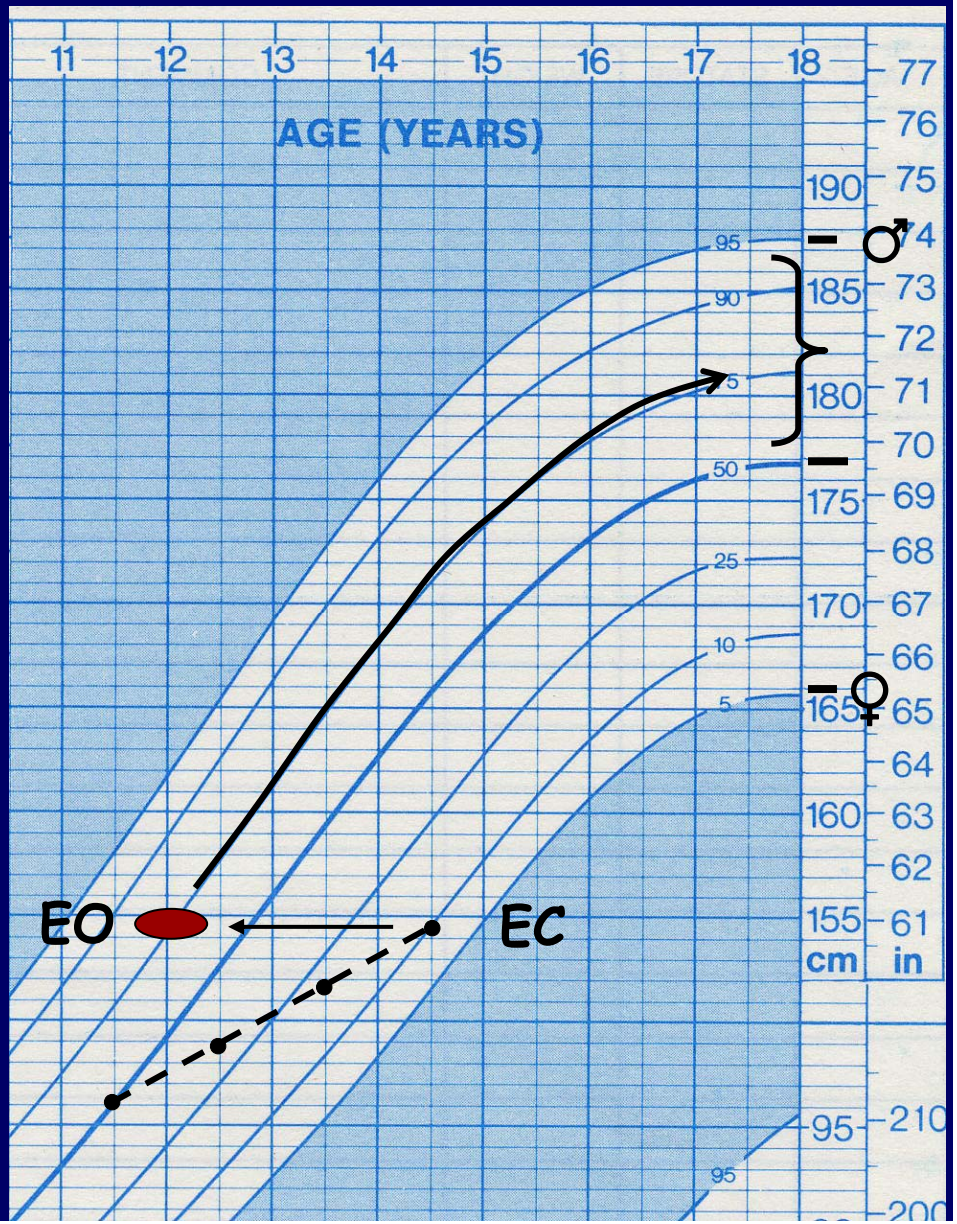




EO ritardata + VC normale = Assenza di patologia

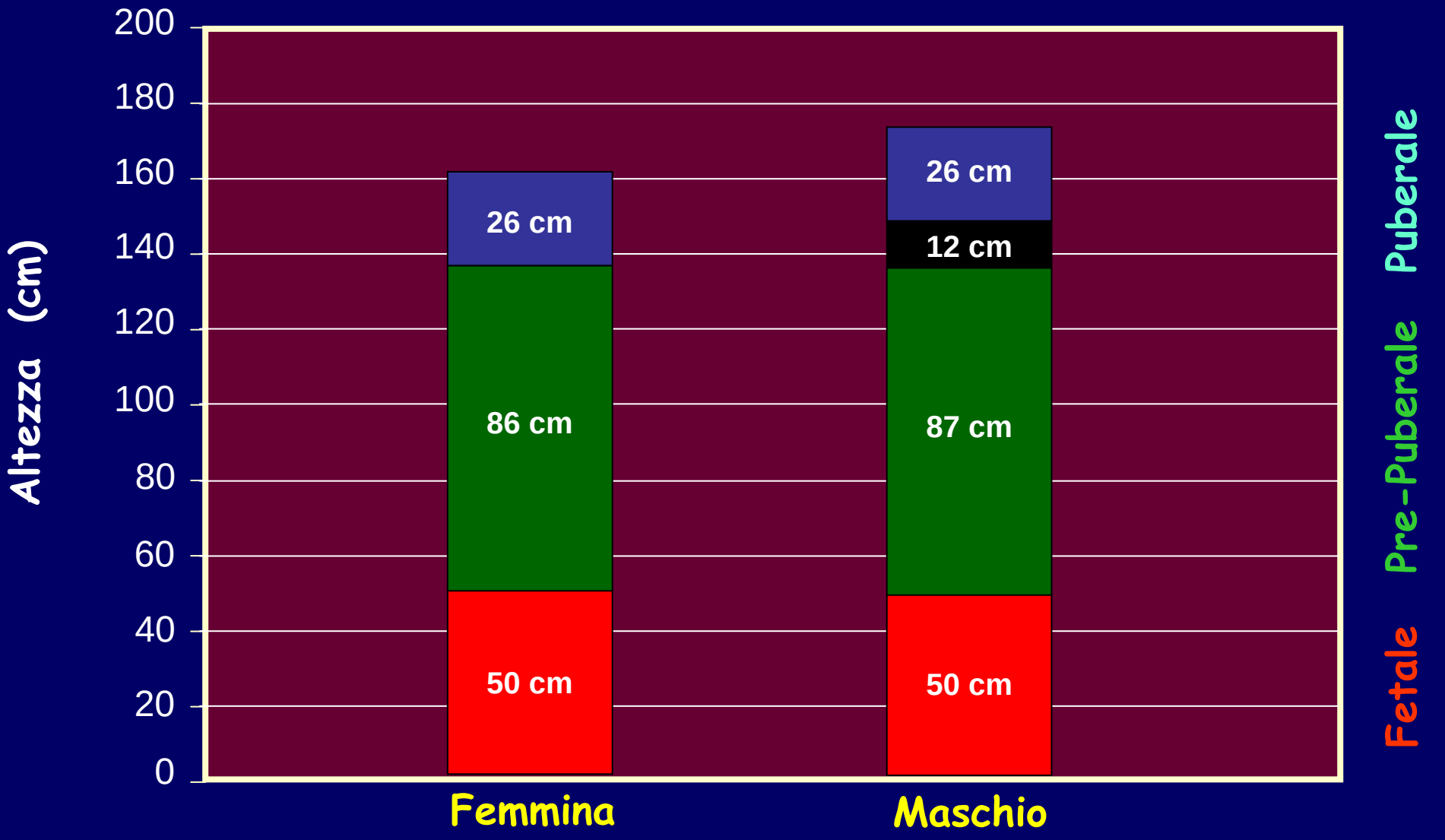


EO ritardata + VC patologica = Presenza di patologia



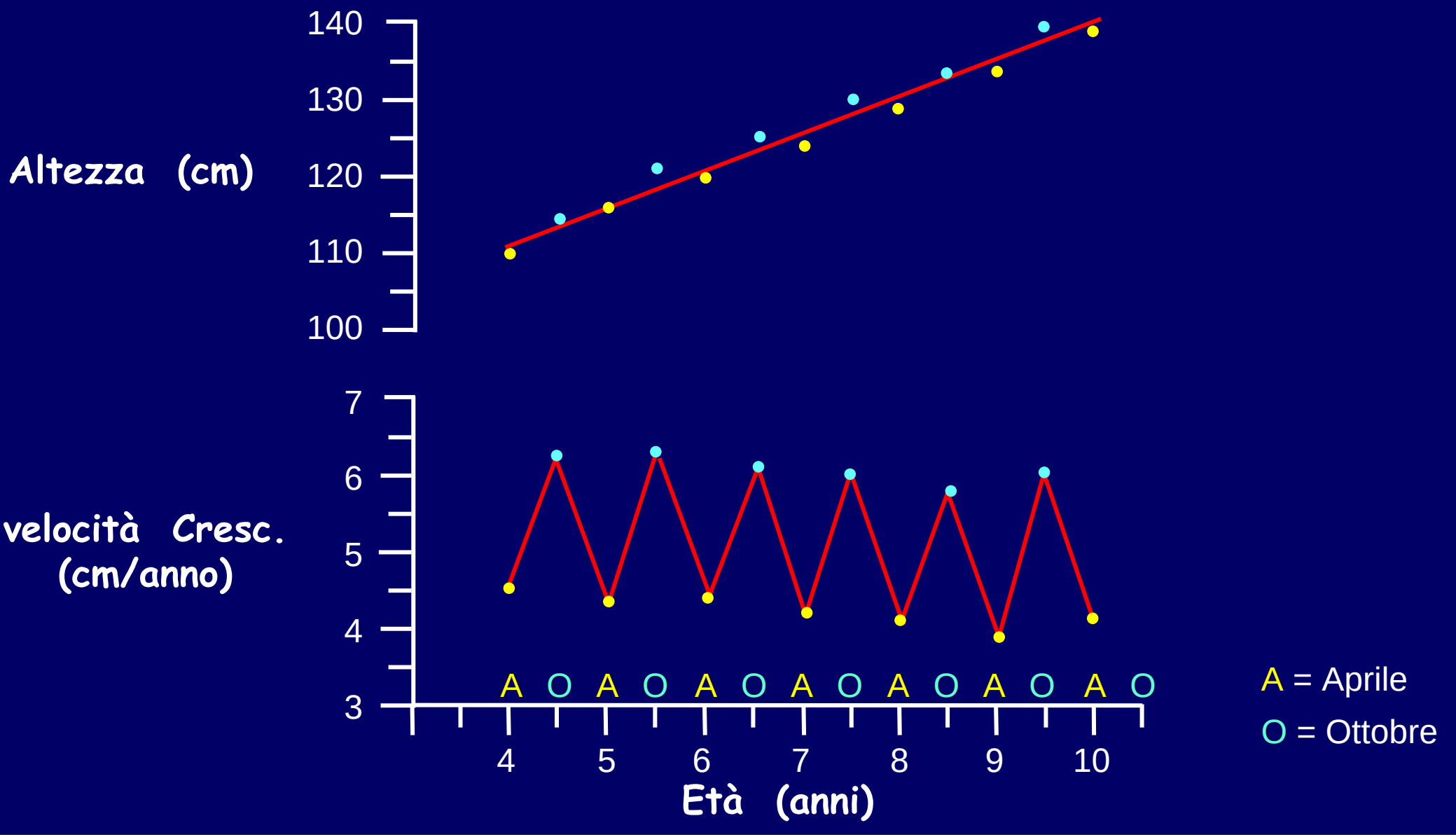
B. Influenze Sessuali

Incrementi della Crescita durante le 3 Fasi dello Sviluppo per Raggiungere la Statura Adulta (50esimo Percentile)



B. Variazioni Stagionali

1. LENTO in Autunno ed Inverno
2. VELOCE in Primavera ed Estate



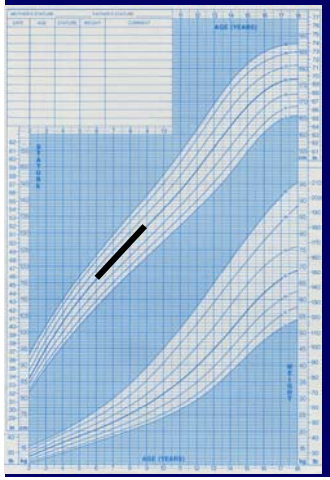
Patterns di Crescita

Basati sui seguenti Parametri :

Variabili Auxologici
(EC; EO; ES)

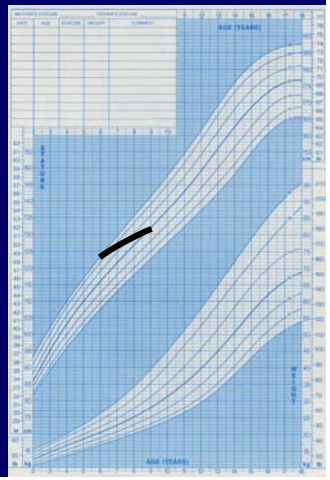
+

Variabile "Clinico"
(VC)



EC = EO = ES

- VC Normale
- VC Patologica

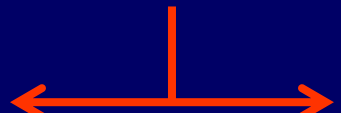


BASSA STATURA

ITER DIAGNOSTICO

Iter Clinico nella Valutazione della Bassa Statura

Basso rispetto ai Genitori



Aspetto "normale"

Aspetto NON "normale"

[Caratteristiche dismorfiche
Bassa Statura non proporzionata]

Componenti dell'Iter Diagnostico della Bassa Statura

Anamnesi dettagliata:

- Gravidanza:
- Personale:
- Familiare:

Esame Obiettivo dettagliato:

Esami di Laboratorio:

Componenti dell'Iter Diagnostico della Bassa Statura

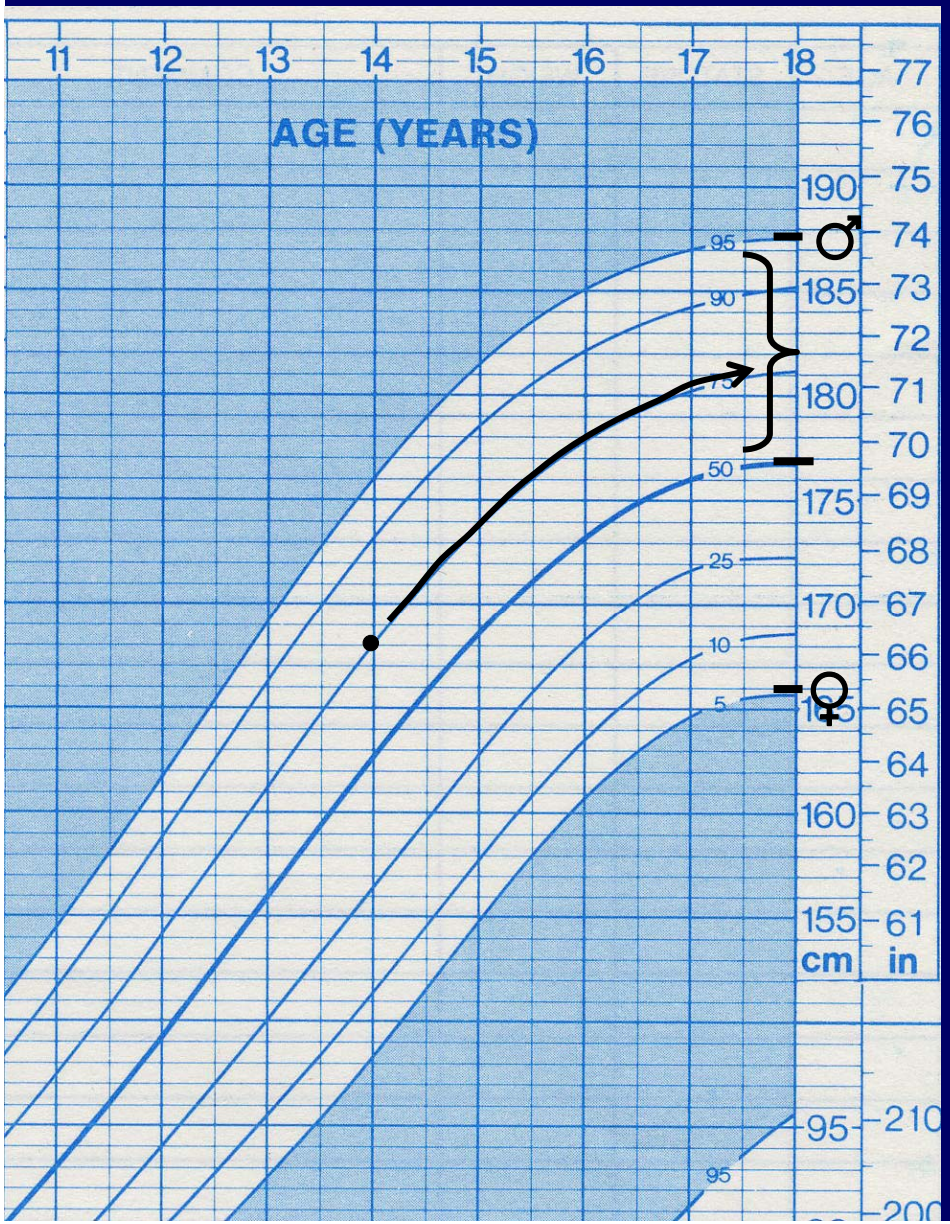
Anamnesi dettagliata:

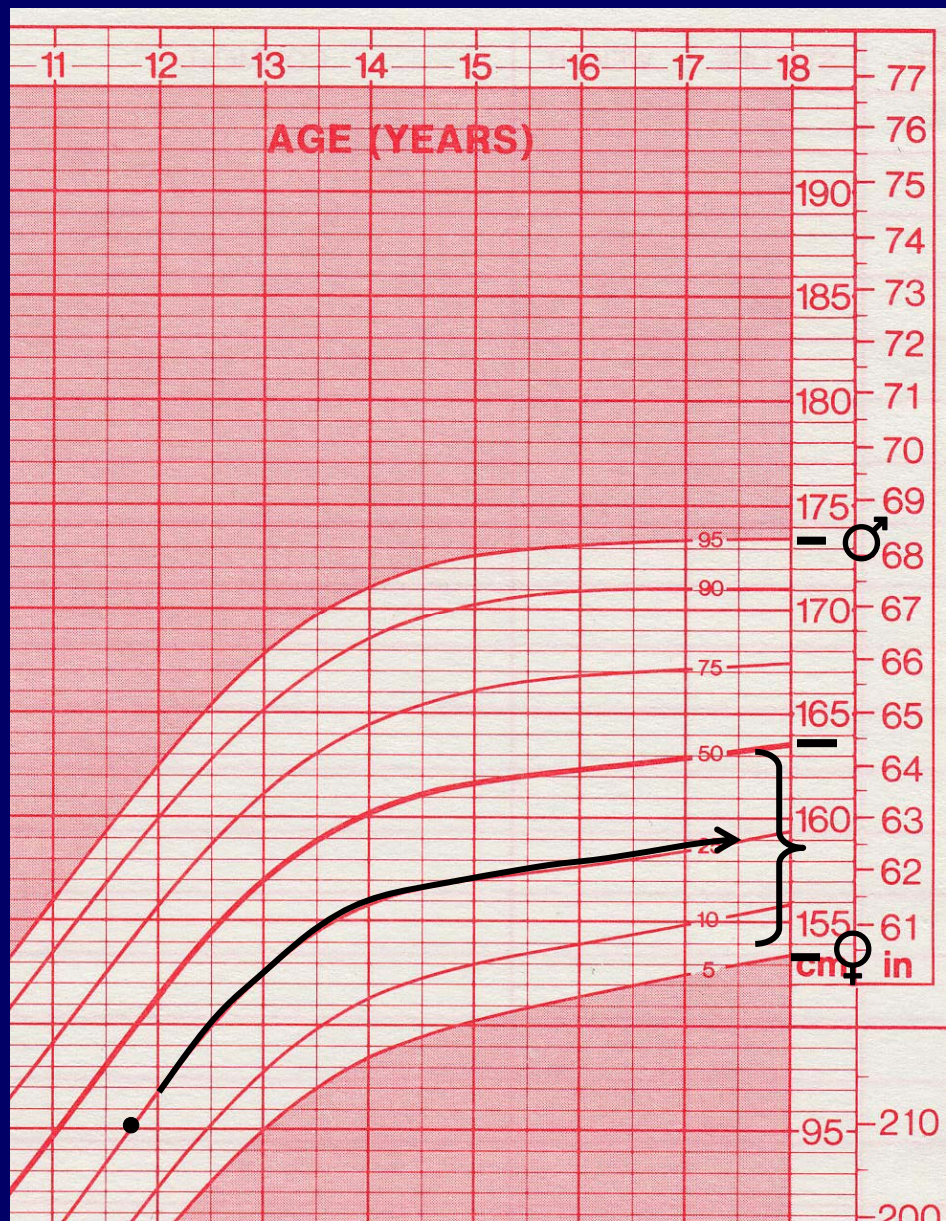
Gravidanza:
- Durata
- Malattie
- Farmaci
- Uso di *alcool, fumo, droghe*

Personale:
- Modalità del parto; peso neonatale;
- Anamnesi alimentare
- Sviluppo psicomotorio
- Particolare enfasi sulla " Revisione degli Apparati "
- Ricostruzione della velocità di crescita

Familiare:
- Menarca della madre
- Altezza dei genitori (misurazione e calcolo del potenziale genetico)

Determinazione del Potenziale Genetico



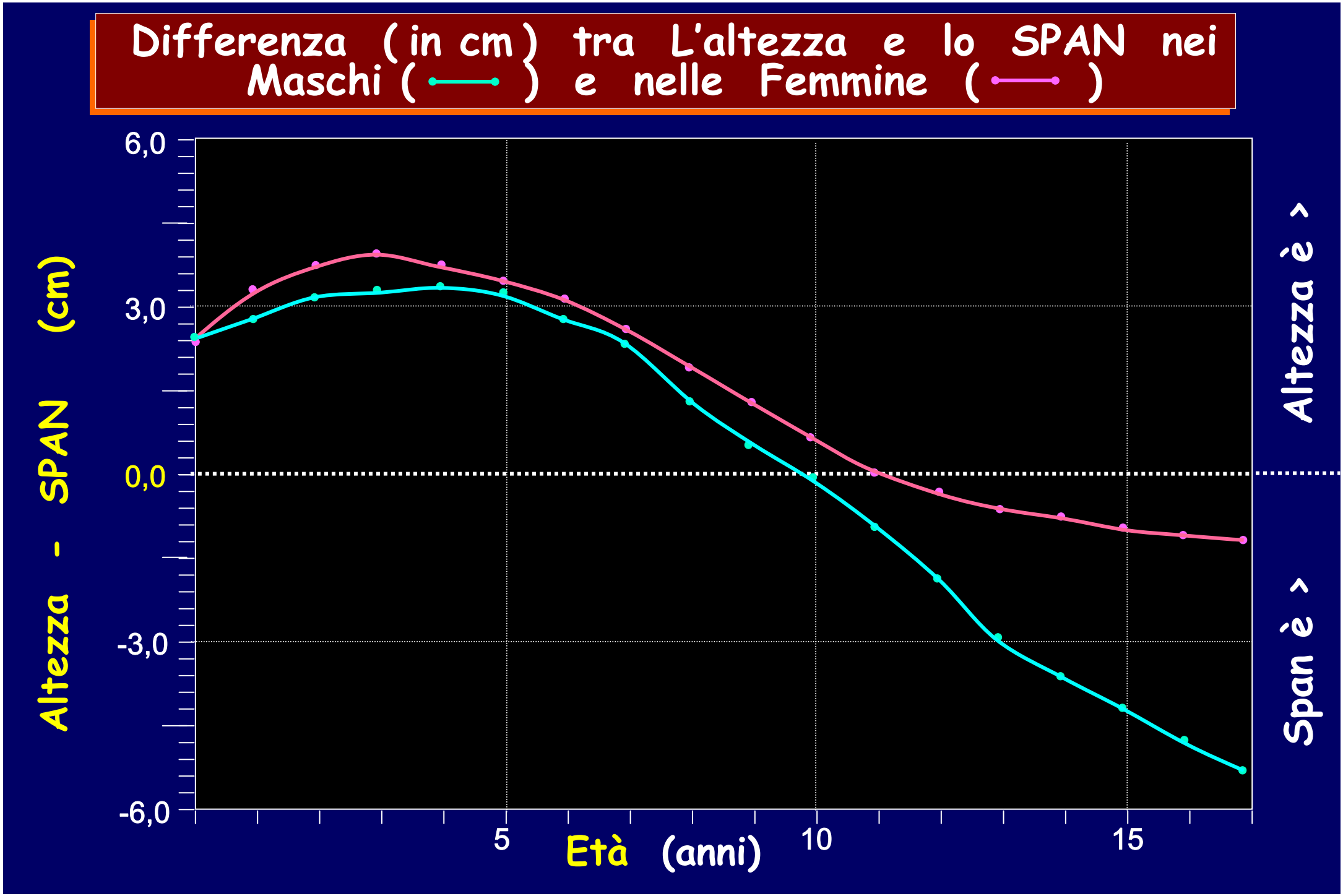


Componenti dell'Iter Diagnostico della Bassa Statura

Esame Obiettivo dettagliato:

Altezza e Peso

"SPAN"

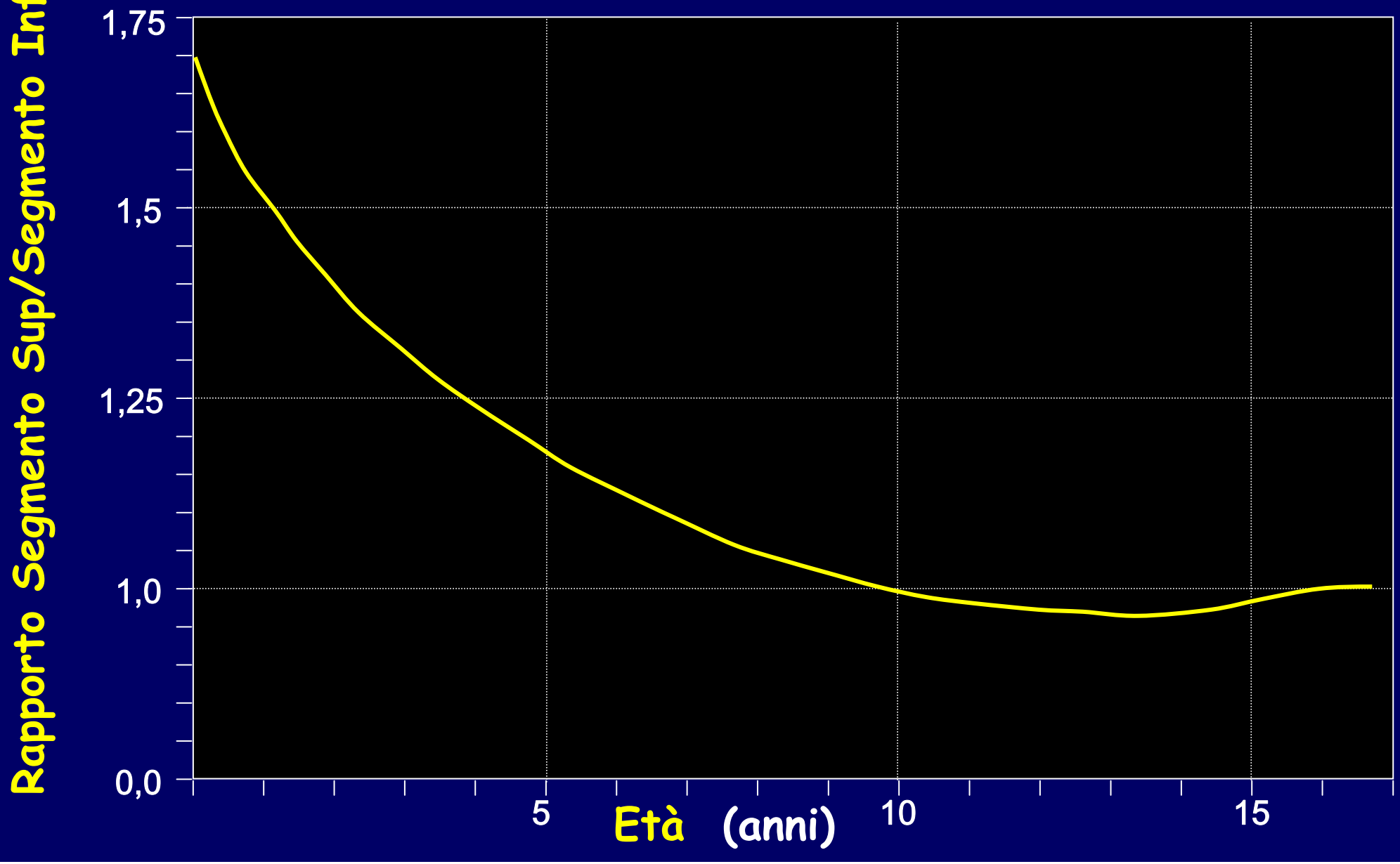

Differenza (in cm) tra L'altezza e lo SPAN nei Maschi ( ) e nelle Femmine ( )
6,0
3,0
0,0
-3,0
-6,0
Altezza - SPAN (cm)
Altezza è >
Span è >
5
10
15
Età (anni)

Componenti dell'Iter Diagnostico della Bassa Statura

Esame Obiettivo dettagliato:

- Altezza e Peso
- "SPAN"
- Rapporto Segmento Superiore/Segmento Inferiore

Proporzioni del corpo (50° percentile):
Rapporto Segmento Superiore / Segmento Inferiore



Componenti dell'Iter Diagnostico della Bassa Statura

Esame Obiettivo dettagliato:

- Altezza e Peso
- "SPAN"
- Rapporto Segmento Superiore/Segmento Inferiore
- Sviluppo sessuale
- Esame clinico dei vari organi ed apparati

Componenti dell'Iter Diagnostico della Bassa Statura

Esami di Laboratorio:

Radiografia per età ossea

Emocromo completo e VES

Esame urine + creatinina

T_4 e TSH

Dosaggio anticorpi anti-endomisio - TGA

Quando proprio necessario – Test di stimolo per il GH

"Basso" rispetto ai Genitori

Aspetto "normale"

VC Normale

Anamnesi precedente potrebbe indicare la causa della Bassa Statura

Di regola non è consigliabile alcun trattamento

VC Patologica

"magro"

SNC
- ritardo mentale

Cardiovascolare
- mal. card. congenite

Respiratorio
- fibrosi cistica
- asma
- tubercolosi

Gastro-intestinale
- malassorbimento
  - *malattia celiaca*
  - *Crohn*

Renale
- Insuff. renale cronica
- acidosi tubulare

Psicosociale
- deprivazione affettiva
- anoressia nervosa

"grasso"

- Ipopituitarismo
- S. di Cushing
- Pseudoipopara-tiroidismo
- "Ipotiroidismo"

Patterns Diagnostici della Bassa Statura

$9_{anni} > 6_{anni} \quad 6_{anni}$

Bassa Statura

- **EC > EO = ES**
  - VC Patologica
  - VC Normale

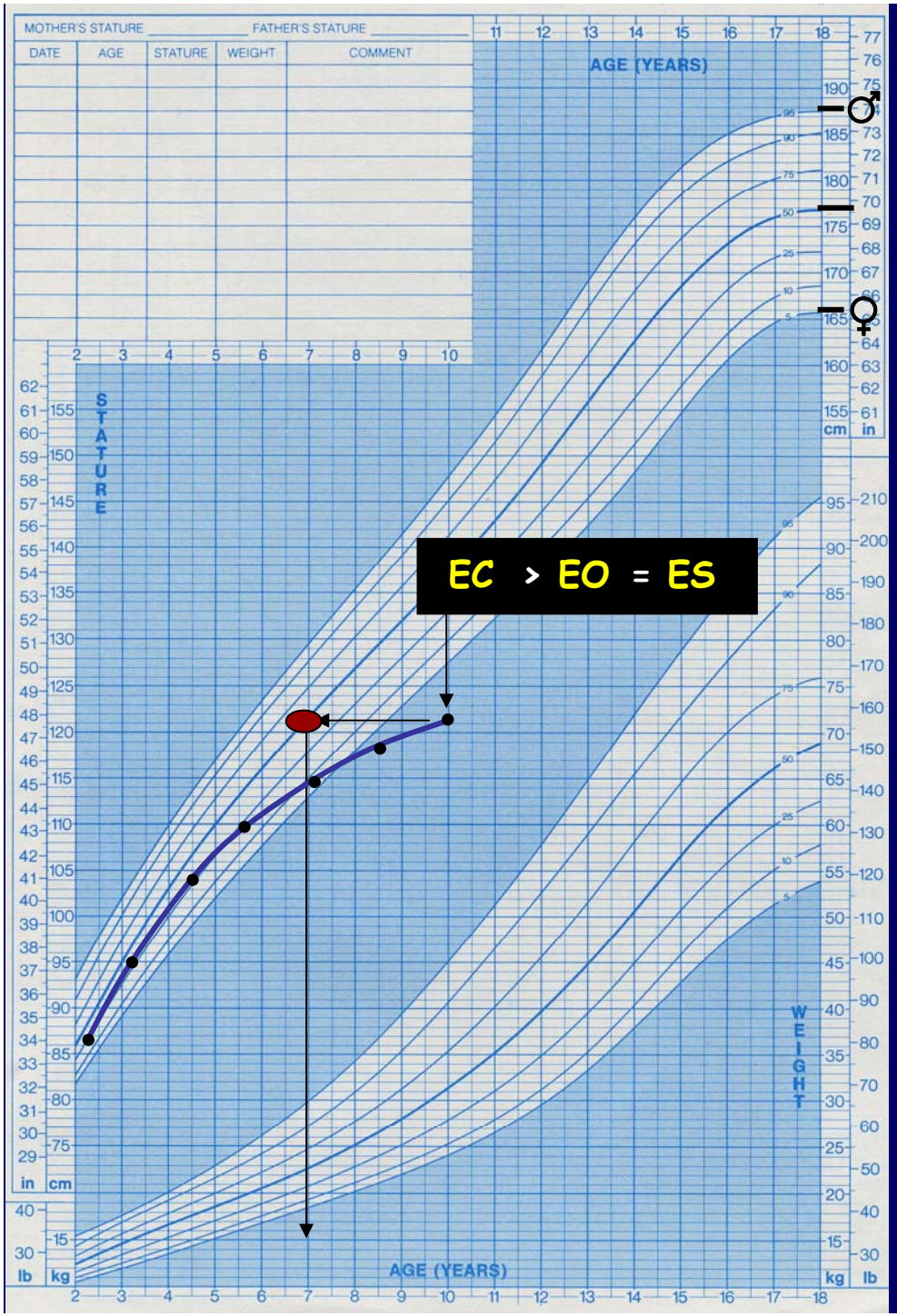
Età Ossea | Velocità di Crescita

ritardata | patologica

EC > EO

Caratteristiche dei Disturbi secondari

1. **Malnutrizione**
2. Patologie del sistema **gastrointestinale**
3. Patologie del sistema **renale**
4. Patologie del sistema **ematopoietico**
5. Patologie del sistema **cardiovacolare**
6. Patologie del sistema **respiratorio**
7. Patologie del sistema **endocrino**
8. **Deprivazione psicosociale**
9. **Disordini del metabolismo di:**
   a. *Carboidrati*
   b. *Proteine*
   c. *Lipidi*
10. **Infezioni croniche**
11. **Farmaci** (glucocorticoidi)



EC > EO = ES

10_{anni} > 7_{anni} = 7_{anni}

con VC Patologica

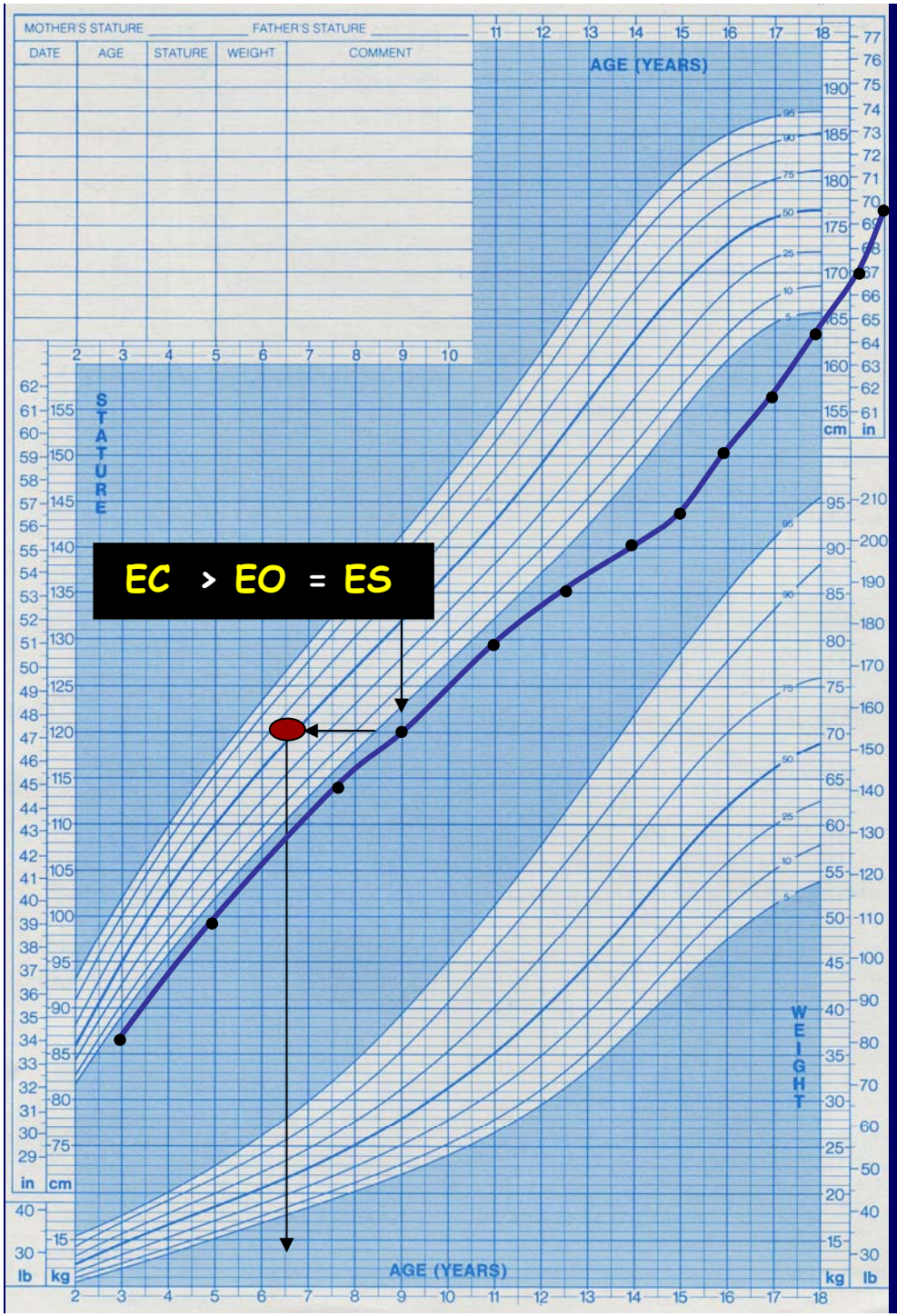
↓

Tutte
le Patologie
Sistemiche Croniche

Età Ossea	Velocità di Crescita
ritardata	patologica
EC > EO	
ritardata	normale

Caratteristiche dei Disturbi secondari

1. **Malnutrizione**
2. Patologie del sistema **gastrointestinale**
3. Patologie del sistema **renale**
4. Patologie del sistema **ematopoietico**
5. Patologie del sistema **cardiovacolare**
6. Patologie del sistema **respiratorio**
7. Patologie del sistema **endocrino**
8. **Deprivazione psicosociale**
9. **Disordini del metabolismo di:**
   a. *Carboidrati*
   b. *Proteine*
   c. *Lipidi*
10. **Infezioni croniche**
11. **Farmaci** (glucocorticoidi)
12. **Ritardo Costituzionale di Crescita**



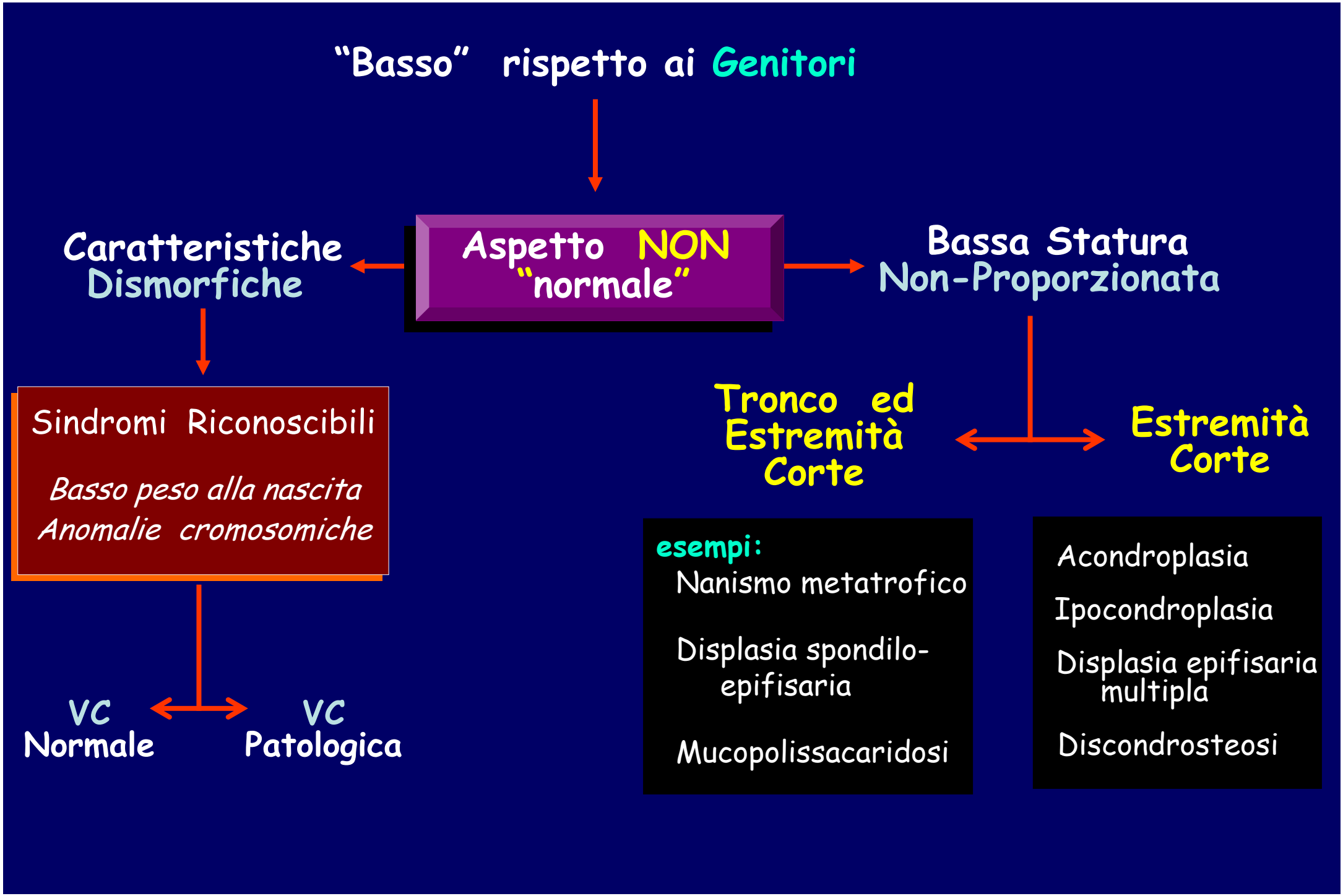
EC > EO = ES

$9_{anni} = 6.5_{anni} = 6.5_{anni}$

con VC Normale

↓

Ritardo Costituzionale di Crescita e Sviluppo


"Basso" rispetto ai Genitori
Aspetto NON "normale"
Caratteristiche Dismorfiche
Bassa Statura Non-Proporzionata
Sindromi Riconoscibili
Basso peso alla nascita
Anomalie cromosomiche
VC Normale
VC Patologica
Tronco ed Estremità Corte
Estremità Corte
esempi:
Nanismo metatrofico
Displasia spondilo-epifisaria
Mucopolissacaridosi
Acondroplasia
Ipocondroplasia
Displasia epifisaria multipla
Discondrosteosi

Patterns Diagnostici della Bassa Statura

$9_{anni} > 6_{anni} \quad 6_{anni}$

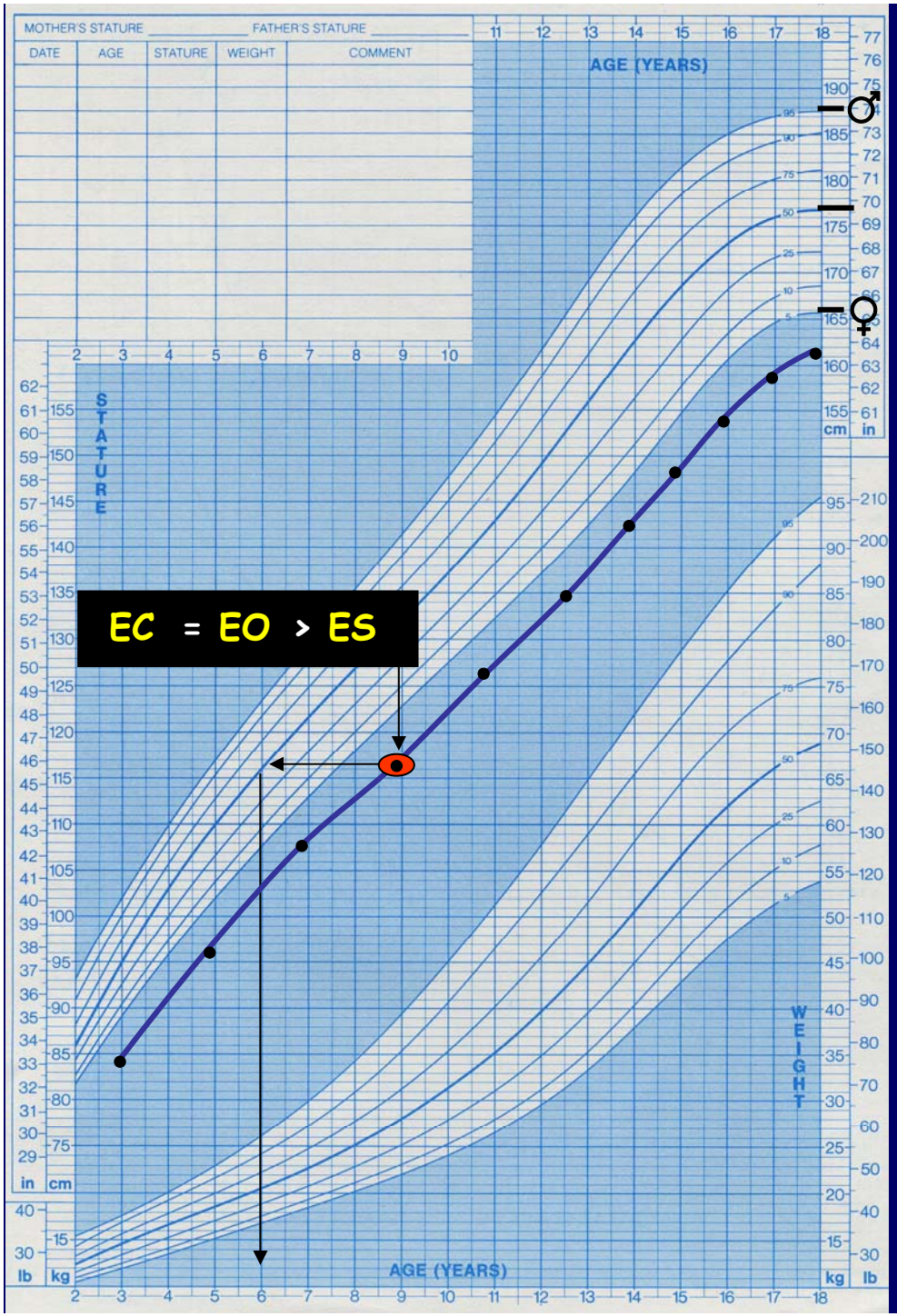
Bassa Statura

- EC > EO = ES
  - VC Patologica
  - VC Normale
- $9_{anni} = 9_{anni} \quad 6_{anni}$
- EC = EO > ES
  - VC Normale
  - VC Patologica

Età Ossea	Velocità di Crescita
normale	normale
EC = EO	
normale	normale

Caratteristiche dei Disturbi primitivi

1. **Ritardo della crescita intrauterina**
   a. *Infezioni fetali*
   b. *Esposizione del feto a "tossine"*
   c. *"malnutrizione" fetale*
   d. *malattie materne gravi*
   e. *cause sconosciute*
2. **Sindromi vari**
   a. Sindrome di Russel-Silver
   b. Sindrome di Seckel
   c. Sindrome di Bloom



EC = EO > ES

$9_{anni} = 9_{anni} > 6_{anni}$

con VC Normale

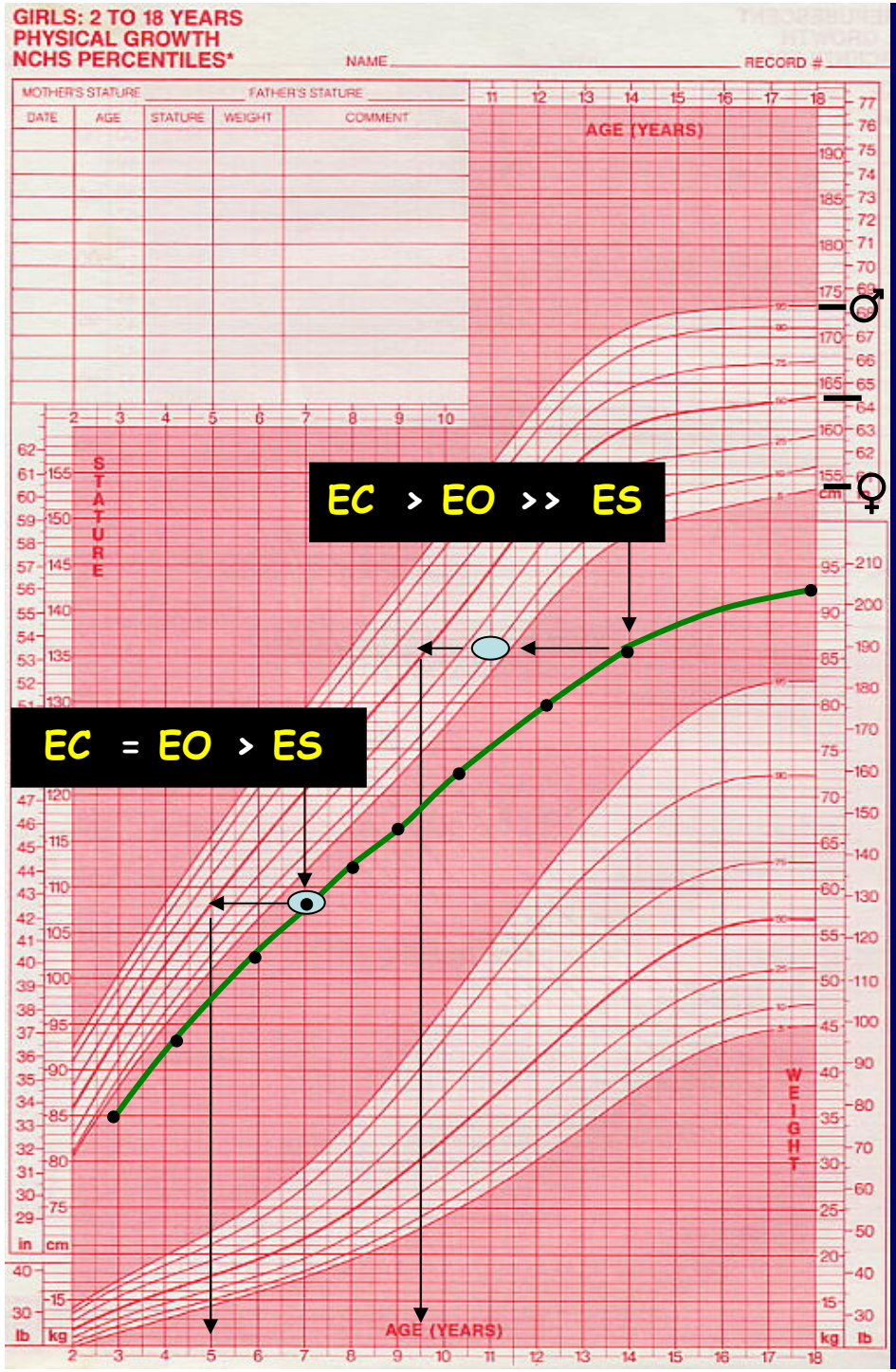
↓

SGA (+ IUGR)

(Piccolo per l'età gestazionale)

Età Ossea	Velocità di Crescita	Caratteristiche dei Disturbi primitivi
normale	patologica	2. Sindromi vari a. Sindrome di Russel-Silver b. Sindrome di Seckel c. Sindrome di Bloom d. Sindrome di Noonan e. Progeria
normale	patologica	3. Anomalie cromosomiche a. Sindrome di Turner b. Trisomia 21 c. Sindrome di Prader-Willi d. ecc.
normale	patologica	4. Displasie scheletriche

EC = EO



$EC = EO > ES$

$7_{anni} = 7_{anni} > 5_{anni}$

con VC Patologica

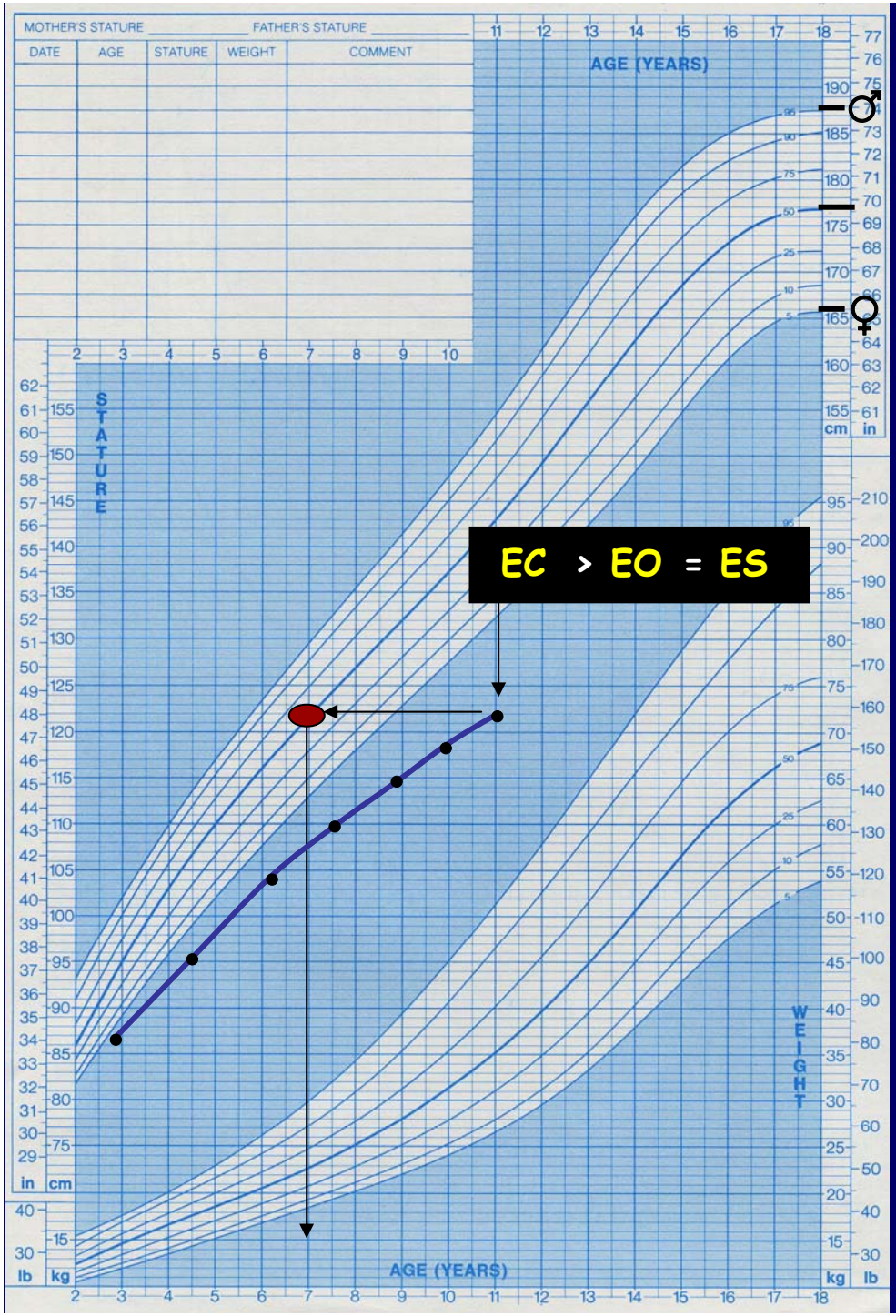
$EC > EO >> ES$

$14_{anni} > 11.5_{anni} >> 9.5_{anni}$

Sindrome di Turner

Caratteristiche dei Disturbi primitivi

Età Ossea	Velocità di Crescita	
EC > EO		
ritardata	patologica	5. **Ipopituitarismo** (deficit dell'asse **GRF - GH - IGF-I**)
ritardata	patologica	6. **Errori congeniti del metabolismo**



EC > EO = ES

11 anni > 7 anni = 7 anni

con VC Patologica

Ipopituitarismo

Errori Congeniti del Metabolismo

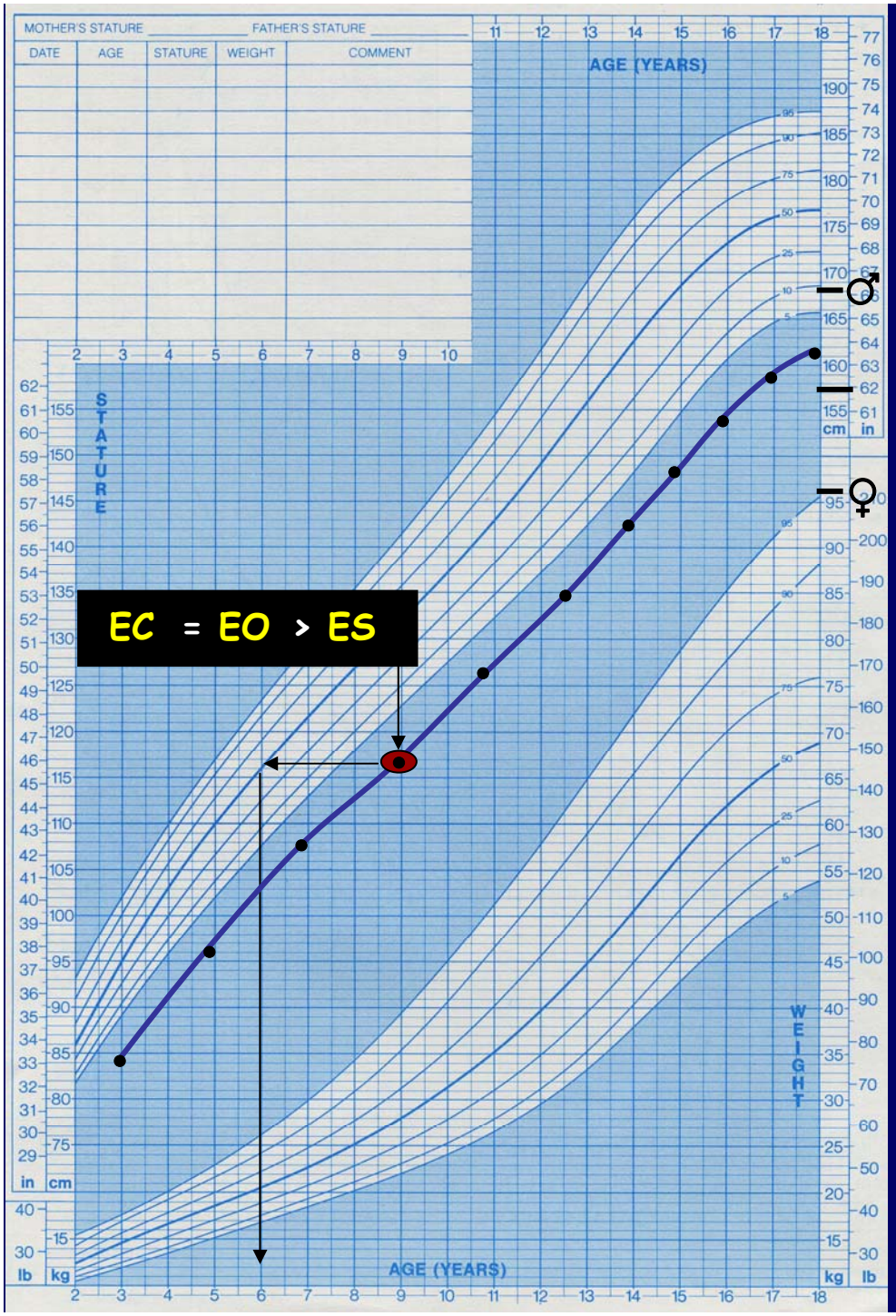
Assenza delle cartilagini di accrescimento

Malnutrizione

Caratteristiche dei Disturbi primitivi

Età Ossea	Velocità di Crescita
EC = EO	
↑	
normale	normale

7. Bassa statura genetica



EC = EO > ES

$9_{anni} = 9_{anni} > 6_{anni}$

con VC Normale

↓

Bassa Statura Genetica

Conclusioni

Nella valutazione della bassa statura
(*proprio perché essa può essere l'espressione di qualsiasi malattia pediatrica – "acquisita" o "congenita"*)

L'uso appropriato dell'anamnesi e dell'esame obiettivo
(*benché sembrino essere dei metodi "semplici" da usare*)

riflettono,
(*per il clinico che le sa adoperare*)

una vasta conoscenza
delle varianti della crescita normale
e delle patologie pediatriche.

In nessun altro campo della medicina,
l'anamnesi e l'esame clinico
(*fatti in maniera attenta e completa*)
sono così importanti

Parametri Essenziali per la Valutazione della Bassa Statura

Cosa serve al Pediatra di Famiglia per fare Diagnosi di "problema di crescita" e sapere quando riferire all'endocrinologo ?

Sapere :

1) Età cronologica (ed età staturale)

2) Età Ossea

3) Velocità di crescita

4) Padronanza della Pediatria
   - a) Anamnesi accurata
   - b) Esame Obiettivo accurato
   - c) Corretto uso dei percentili

} Corretta interpretazione

Bassa Statura - Iter Diagnostico

Cosa serve per fare Diagnosi di deficit di GH ?

1) Altezza [illegible] al 5° percentile

Non sempre !

2) Ritardo d[illegible]ssea

Non sempre !

3) Rallentam[illegible]u velocità di crescita

Non sempre !

4) Mancata [illegible]ugli test di stimoli per il GH

Non sempre !

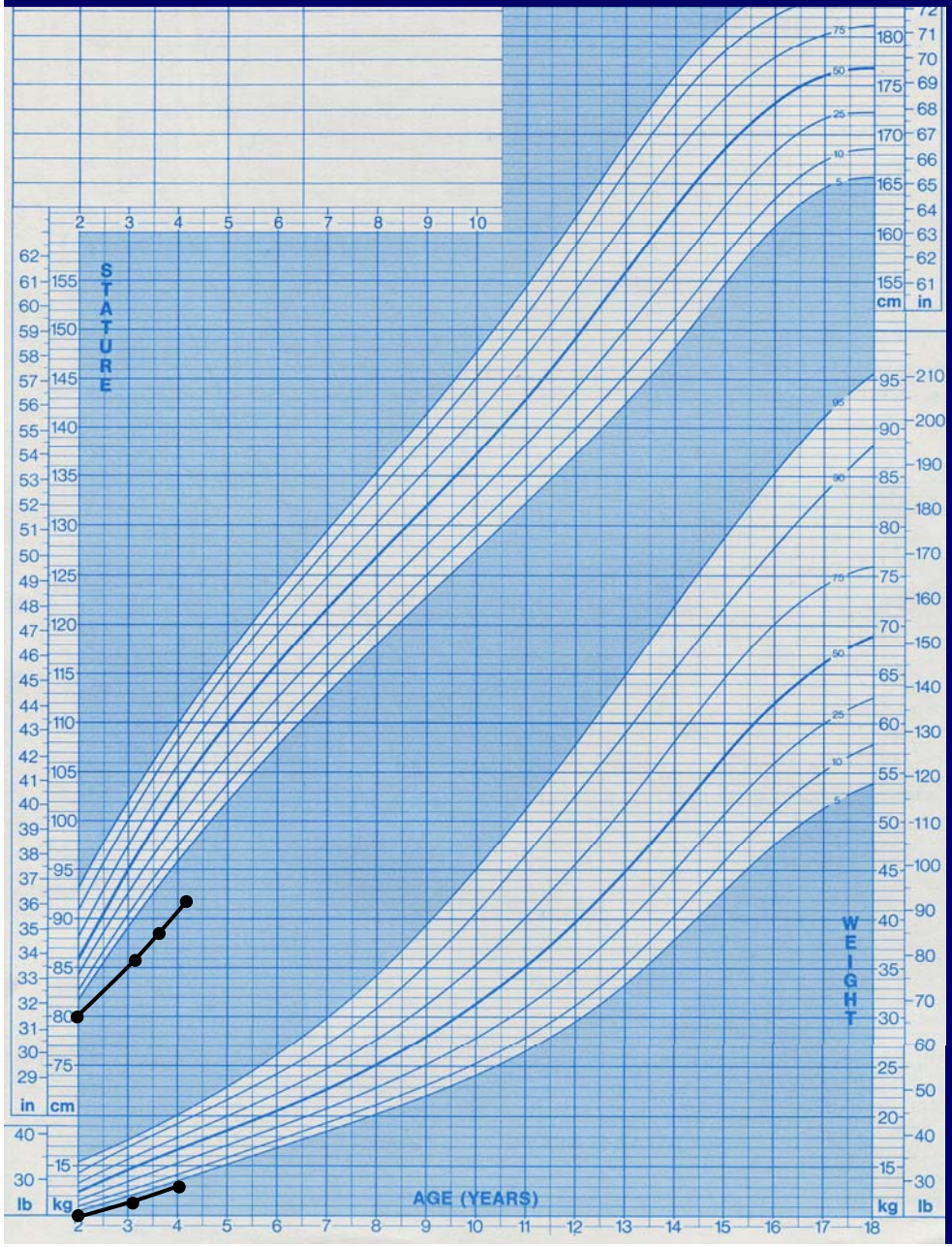
Bassa Statura - Iter Diagnostico

Cosa serve per fare Diagnosi di deficit di GH ?

1) Altezza inferiore al 5° percentile

CASO CLINICO 1

EMZ : *Bambino di $4^{8}{}^{12}$ anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Problema Attuale:

Seguito dall'età di 2 anni per BS

A 4 a valutato per funz ipofisaria:

Tiroide	= normale
Surrene	= normale
Prolattina	= normale
GH	= patologico

Insulina : picco 6.8 ng/ml

Arginina : picco 3.0 ng/ml

IGF-1 : 59 ng/ml (vn 30-150)

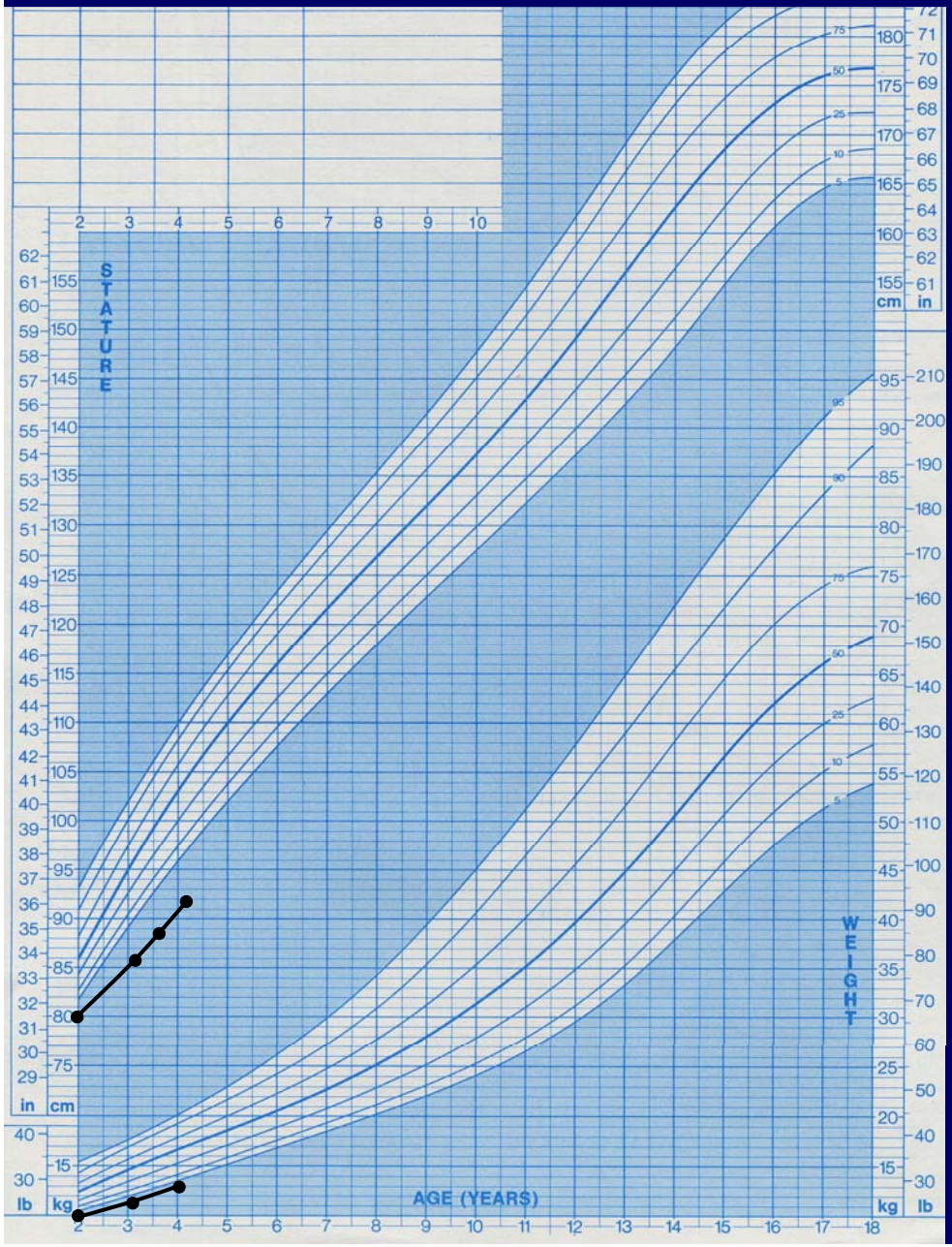
Conclusioni:

Si consiglia :

1) RMN cranio con mdc
2) Iniziare terapia sostitutiva con GH appena disponibile il referto RMN

Inviato dal PdF per seconda opinione.

EMZ : *Bambino di $4^{8}{}^{12}$ anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Nascita:

parto vaginale (40 sett)

3500 g

Gravidanza:

Nessun problema

Dieta:

Allattam escl materno 6 mesi (21m)

Svezzamento a 6 m s.p.

Attualmente buon appetito

Sviluppo PM:

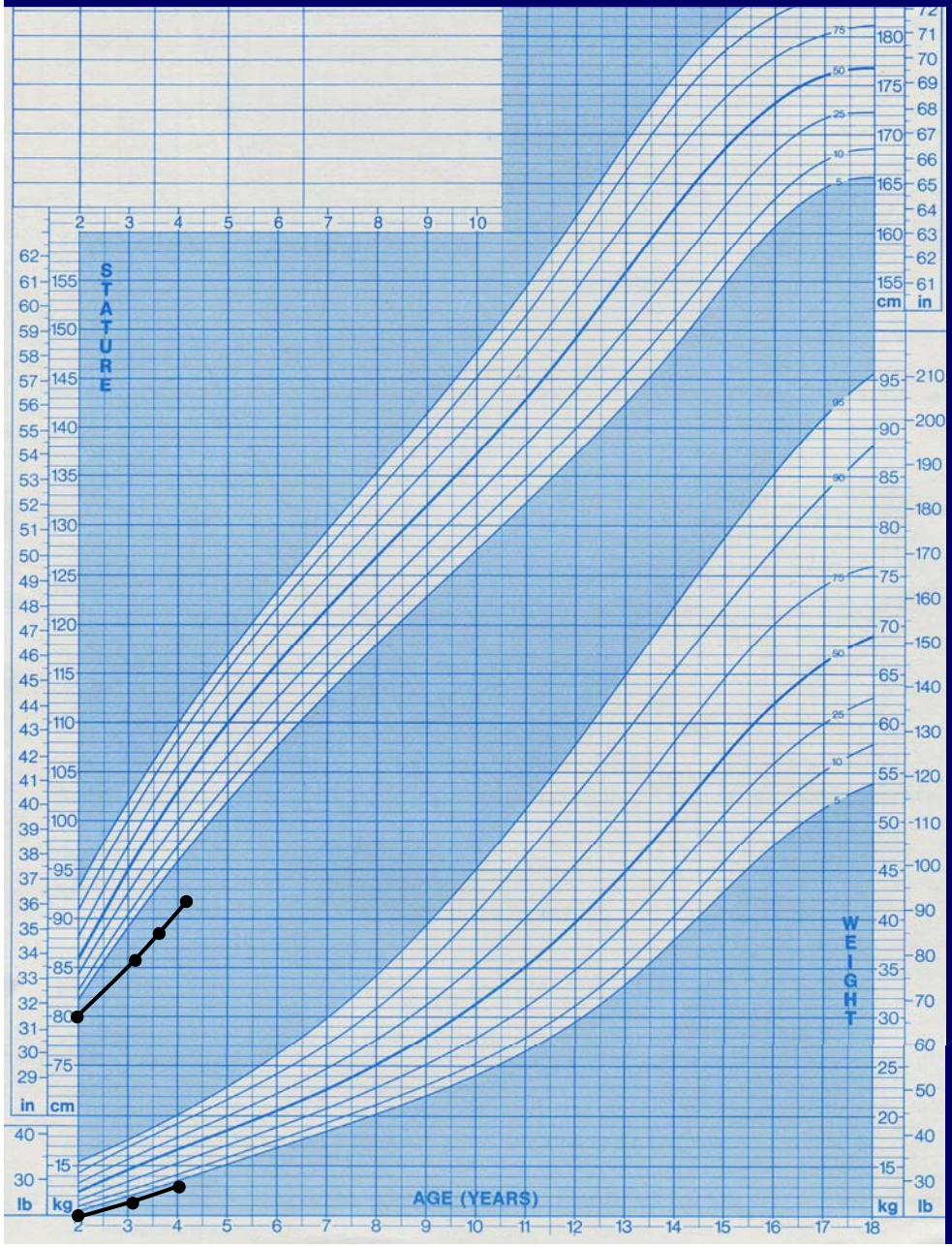
Camminare 11-12 mesi

1° parole 9-10 mesi

1° dentino 5 mesi

Sfinteri 2.5 anni senza succ problemi

EMZ : *Bambino di $4^{8}{}^{12}$ anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Revisione dei Sistemi:

Non lamenta/mai lamentato cefalea

Mai indagato per la vista

Olfatto / udito buoni

Nessun problema polm/card

Buona tolleranza fisica- non si stanca facilmente

Non lamenta dolori addominali; alvo 1/die con feci normali

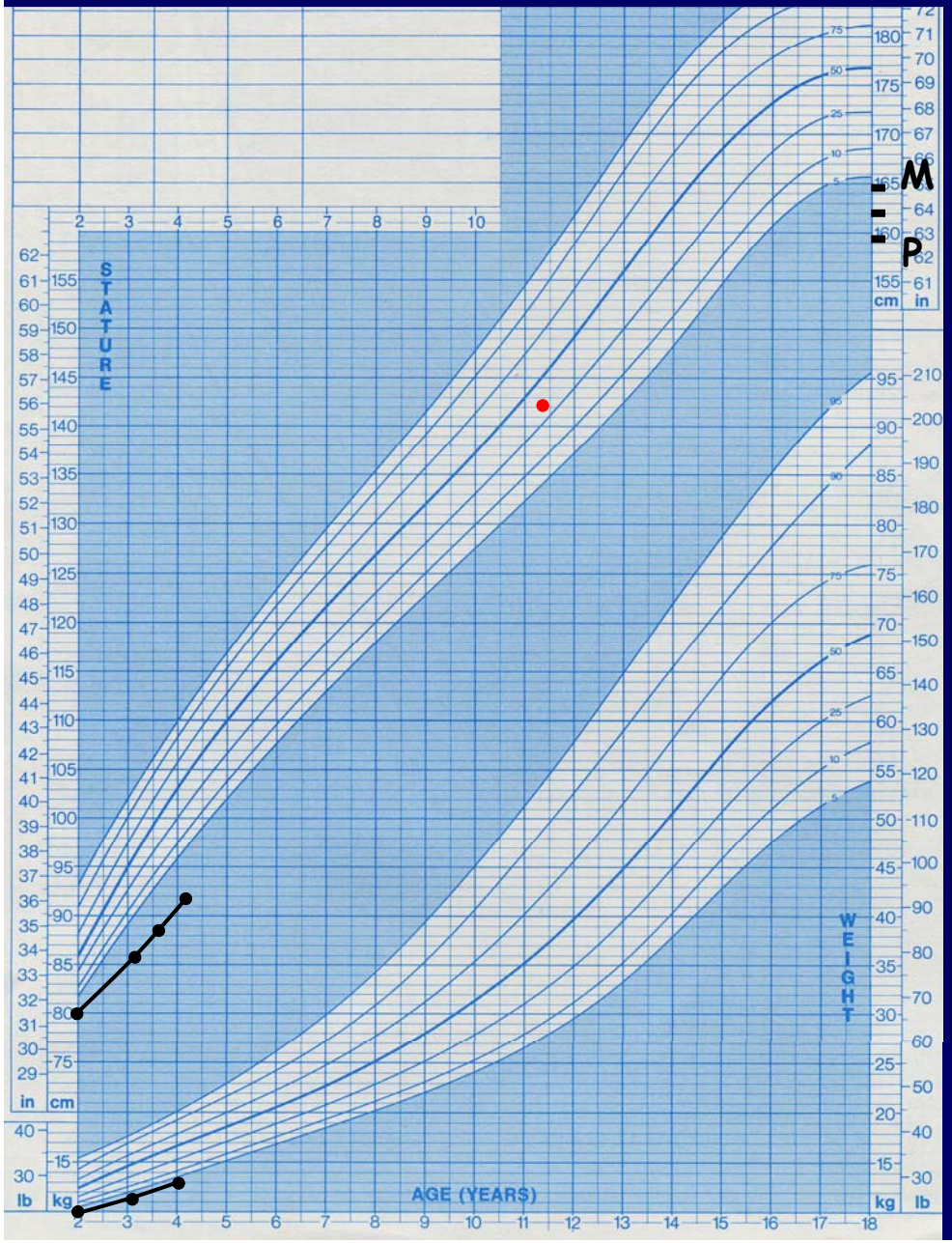
Dorme dalle 21:30 alle 7:00, senza risvegli notturni per bere/urinare

Varicella a 2 anni senza complicanze

Scuola:

Frequenta scuola materna con buona socializzazione

EMZ : *Bambino di $4^{8}{}^{12}$ anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Dalla Cartella Clinica riportata:

Madre 166 cm; (riferita) (-1.5 cm)

Padre 163 cm; (riferita) (-3.5 cm)

Altezza target 171 cm;

Anamnesi Familiare:

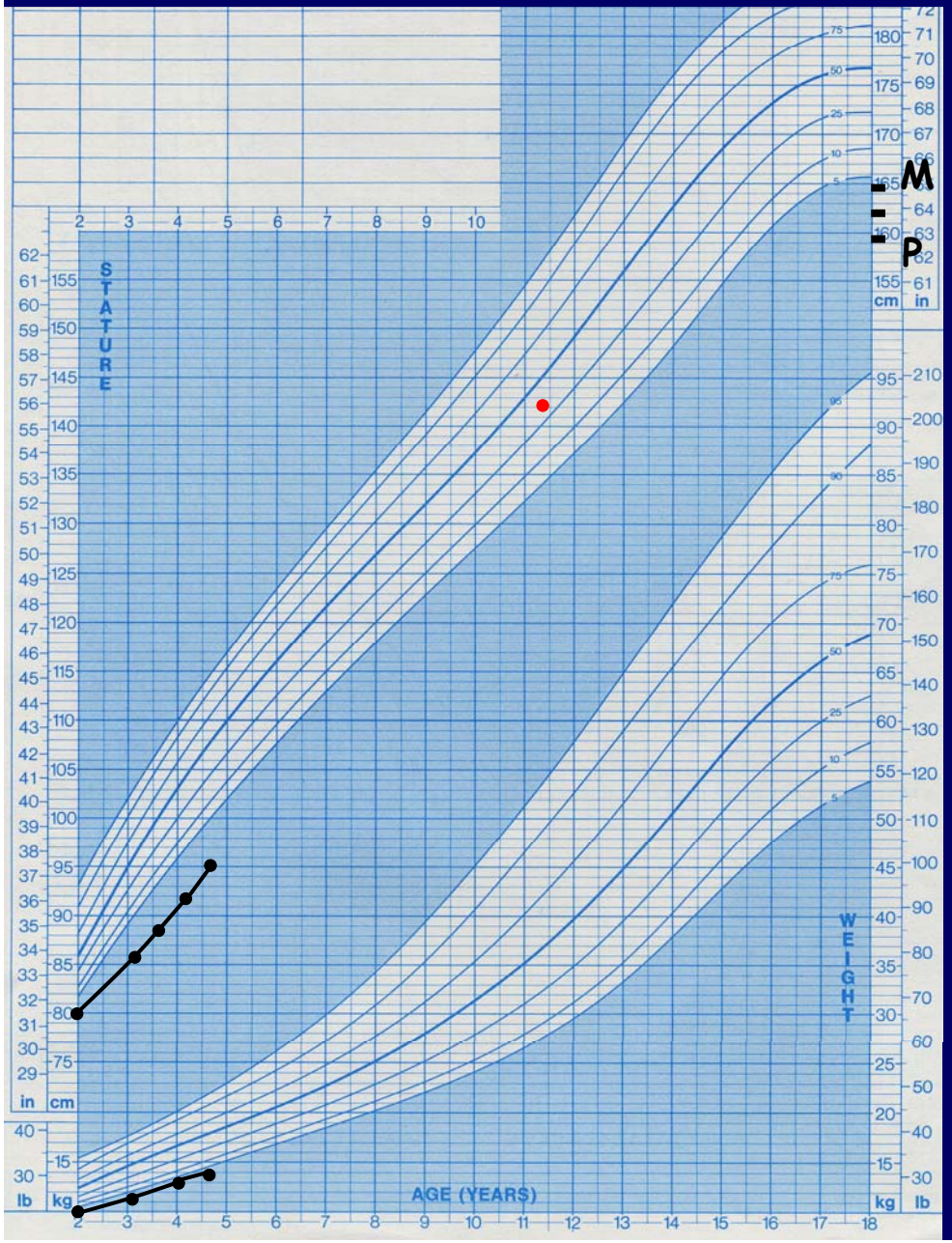
Madre 37 anni; 164.5 cm; M-14 anni

Padre 45 anni; 159.5 cm;

Le altezze dei genitori riflettano pressoché le altezze dei nonni P/M

Fratello di 11 $^{5/12}$ anni alto 142.5 cm

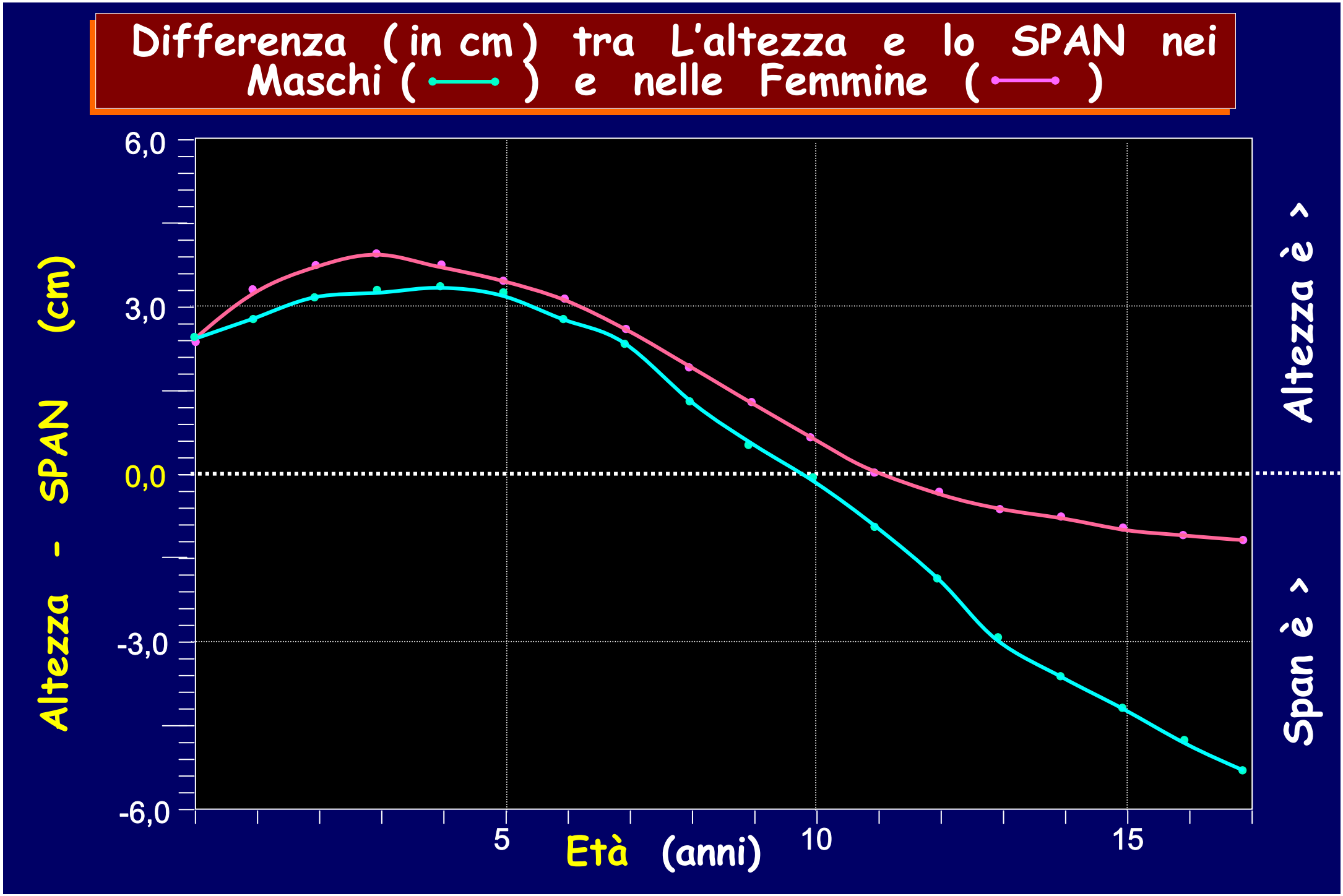
EMZ : *Bambino di 4 8/12 anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



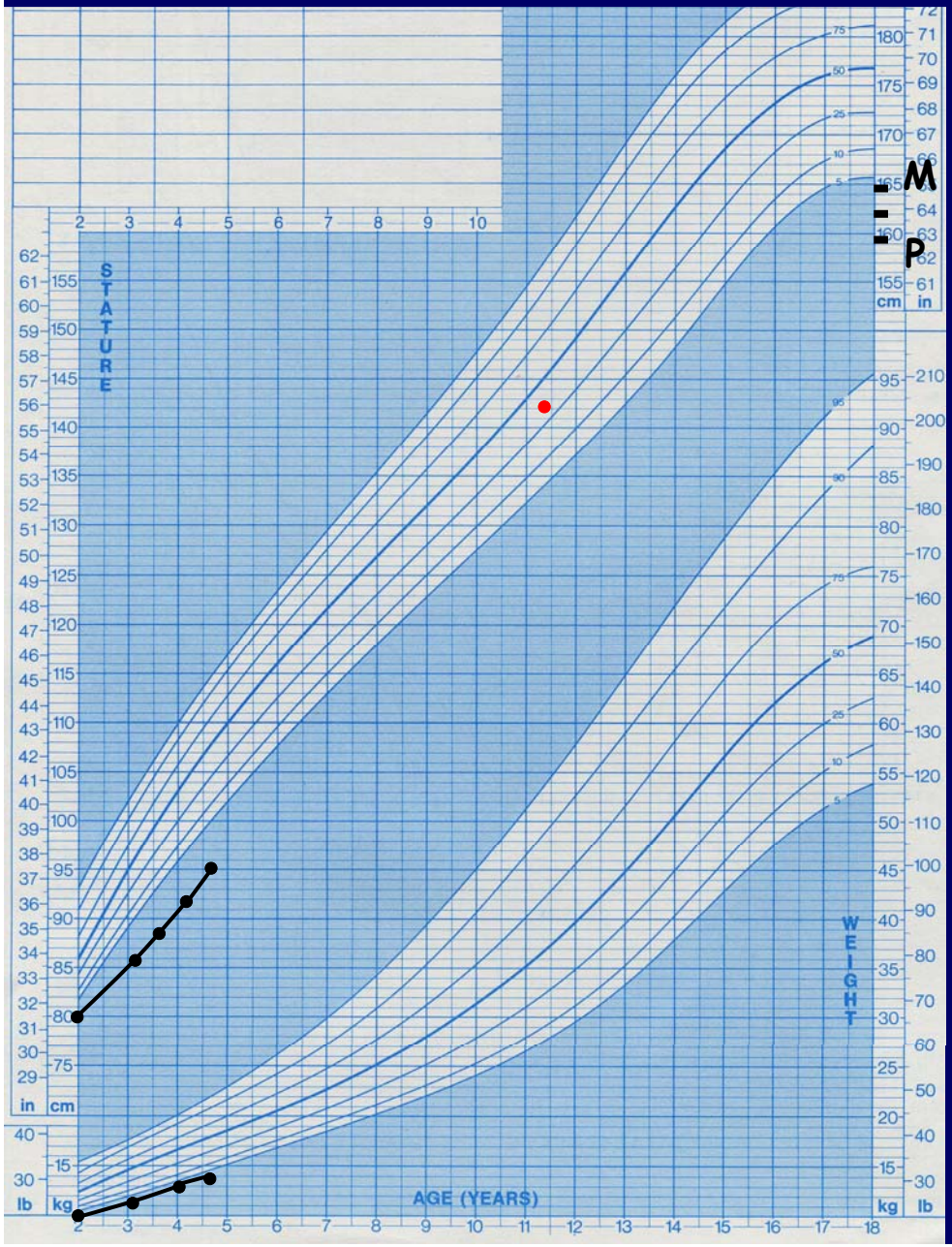
Esame Obiettivo:

Dati auxologici :

Altezza	95.4 cm	Peso	13.9 kg
SPAN	93.0 cm	P/A	25-50°%


Differenza (in cm) tra L'altezza e lo SPAN nei Maschi ( ) e nelle Femmine ( )
6,0
3,0
0,0
-3,0
-6,0
Altezza - SPAN (cm)
Altezza è >
Span è >
5
10
15
Età (anni)

EMZ : *Bambino di 4 8/12 anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Esame Obiettivo:

Dati auxologici :

Altezza 95.4 cm Peso 13.9 kg

SPAN 93.0 cm P/A 25-50°%

Segni Vitali :

FC 88/min PA 88/50 mmHg

Cavità Orale : 20 denti

Tiroide, Polm, Cuore e Add normali

Genitali :

Testicoli Dx: 26x14 mm; Sx: 25x12 mm

Asta L = 6.0 cm; diam = 15 mm

Pube PH-1

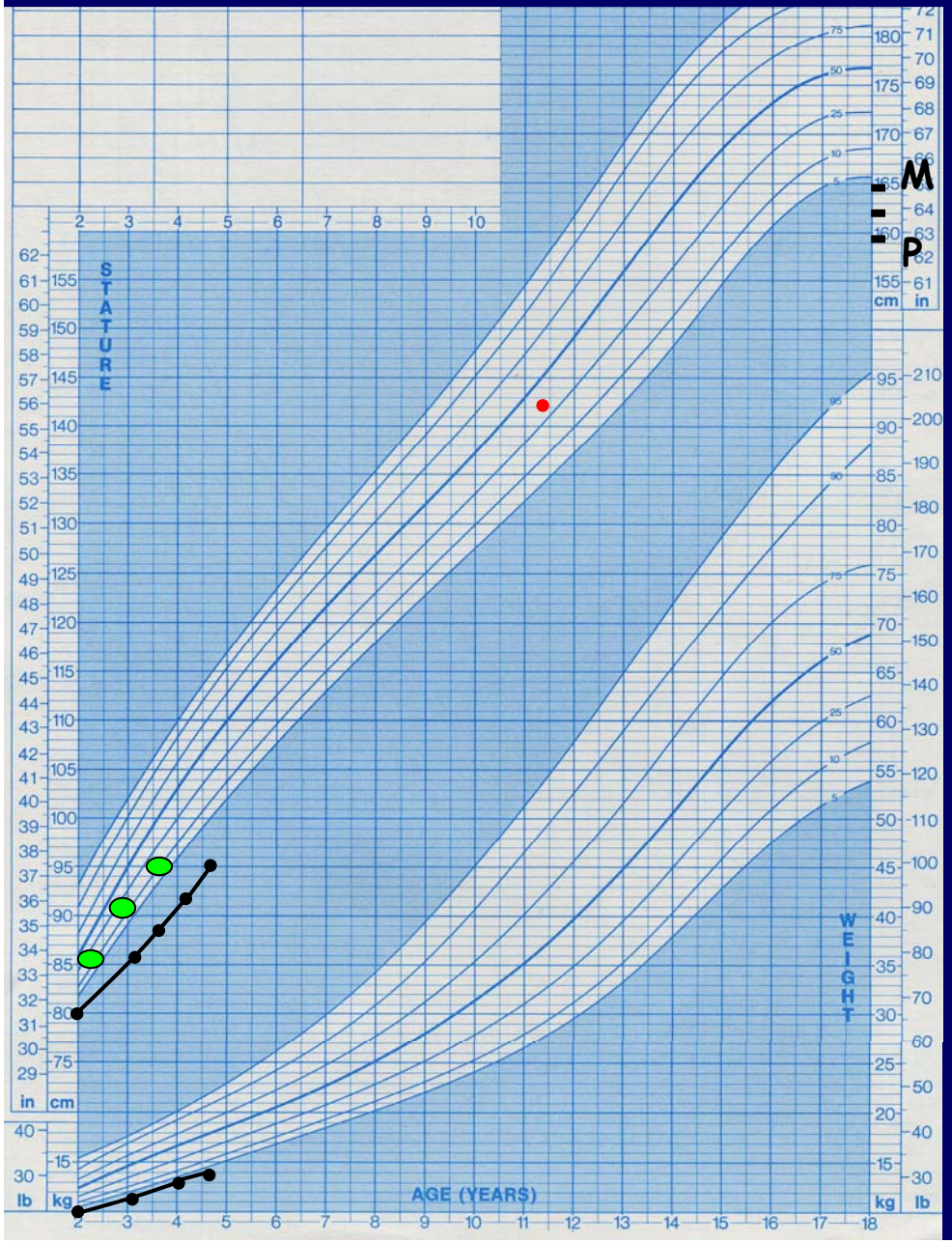
Estremità : 5° dito corto (madre/frat)

Sistema Nervoso :

NC & riflessi Grossolan nella norma

Esibisce 3 Radiografia per età Ossea :

EMZ : *Bambino di $4^{8}{}^{12}$ anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Esibisce 3 Radiografia per età Ossea :

EC= $3^{2/12}$ EO ~ 2-2.5 anni

EC= $3^{11/12}$ EO ~ $2^{8/12}$ - 3 anni

EC= $4^{8/12}$ EO ~ 3.5 - 4 anni

RMN eseguita a $4^{7/12}$ anni :

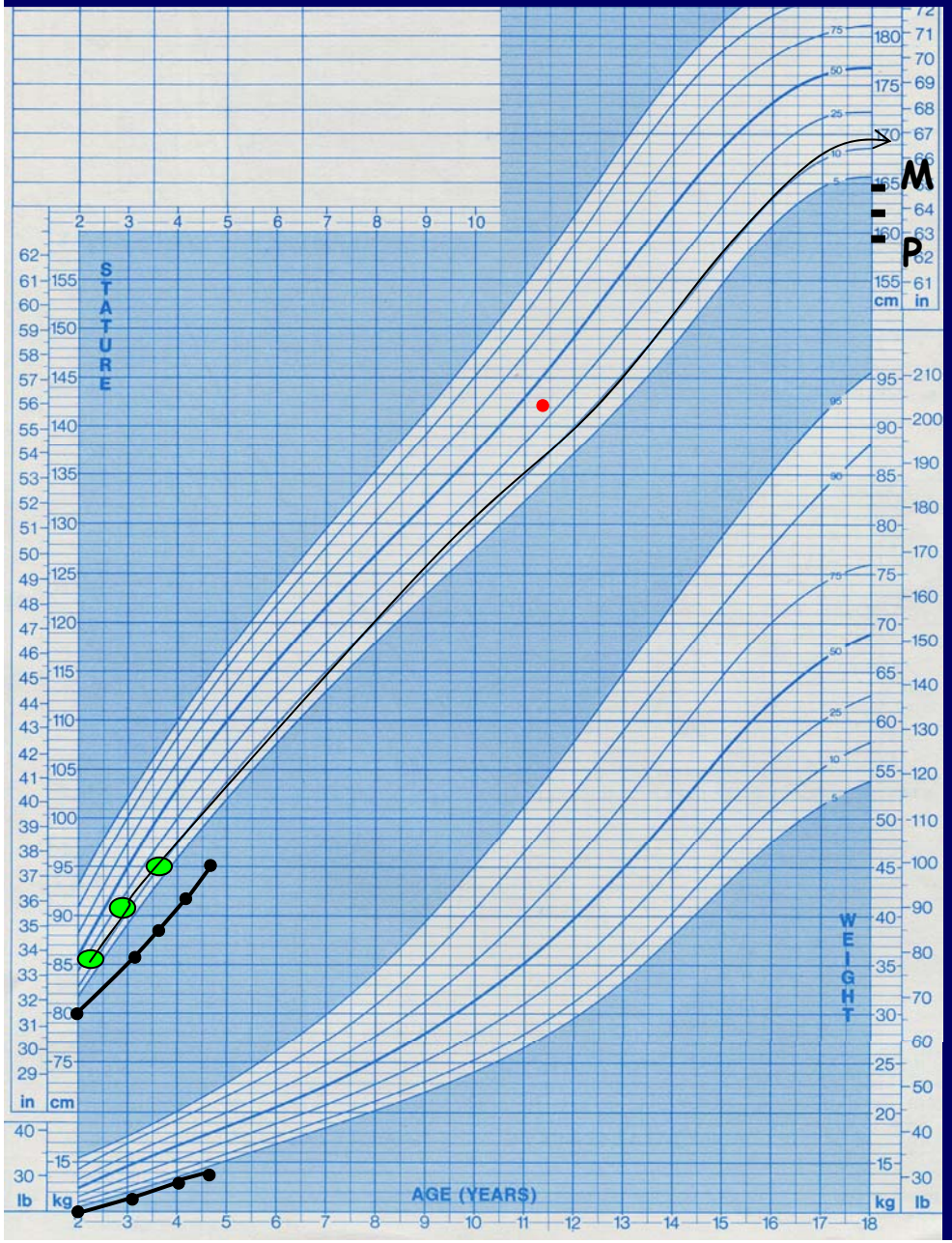
Piccola cisti della ghiandola pineale

Sinusopatia flogistica etmoidale e mascellare bilaterale (sx > dx)

TSH 3.3 uUI/ml

fT_4 1.1 ng/ml (vn: 0.8 -1.8)

EMZ : *Bambino di $4^{8}{}^{12}$ anni con bassa statura in cui è stato proposto terapia con hGH per ridotta risposta a stimoli per il GH*



Conclusioni : Bassa Statura Genetica con lieve RCC
(EC > EO con vc normale)

Anamnesi ed EO negativi	normale
Velocità di Crescita (10cm in ultimi 18 mesi)	6.7 cm/anno normale
Veloc della Maturazione ossea negli ultimi 18 m	si mantiene tra il 10-25° % normale
Rapporto P/A	Negli ultimi 18 m si è mantenuto tra il 25°-50° percentile
L'attuale altezza, corretta per lEO	Rispecchia: 1) altezza fratello 2) >potenz genetico

Bassa Statura - Iter Diagnostico

Cosa serve per fare Diagnosi di deficit di GH ?

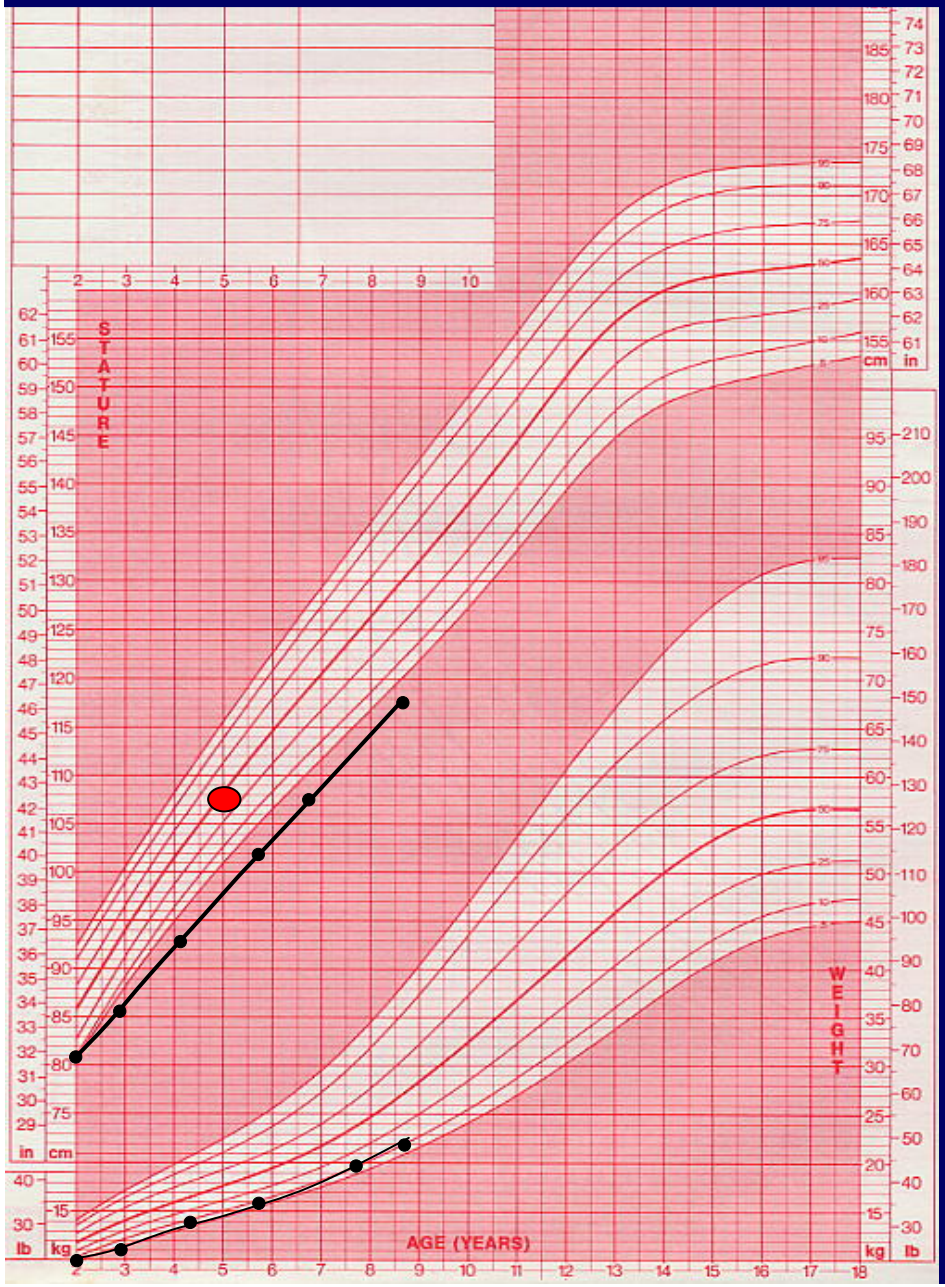
1) Altezza [illegible] al 5° percentile

Non sempre !

2) Ritardo dell'età ossea

CASO CLINICO 2

BZ : *Bambina di 9 $^{8}12$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*



Problema Attuale:

Secondo i genitori, sempre piccola

Seguita presso altro centro fino a circa 6 anni

Mai eseguiti indagini particolari per la bassa statura, tranne:

Ormoni tiroidei = normale

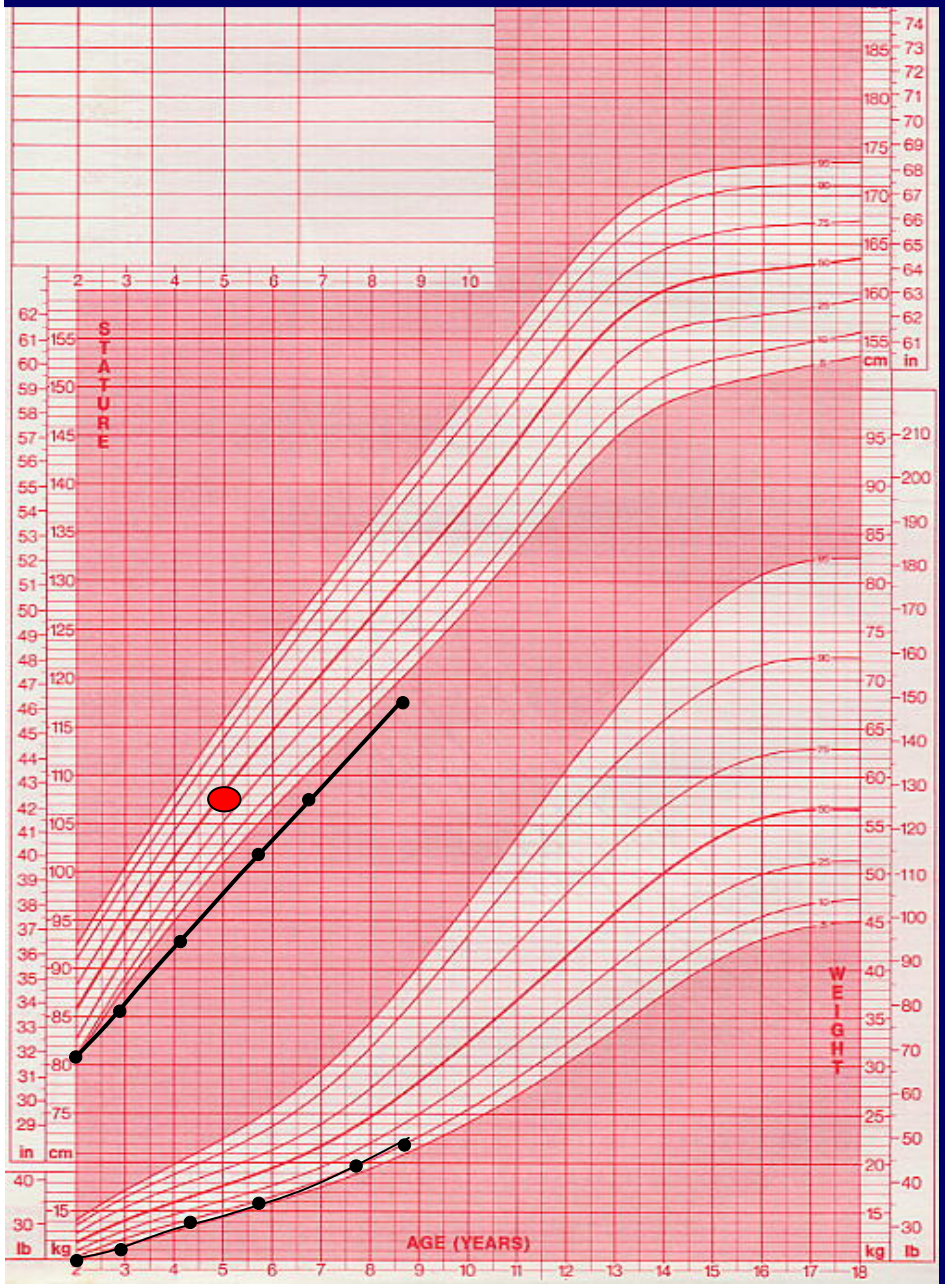
IGF-1 = normale

Età Ossea = letta 5 a (EC 6 $^{9/12}$)

Negli ultimi 3 anni visite regolari con la sua PdF, che ha di nuovo sollevato questoi quesito data l'età della paziente

Inviato dal PdF per assicurare i genitori che tutto procede bene.

BZ : *Bambina di 9 ^{812} anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*



Nascita:

parto vaginale (40 sett)

3260 g

Gravidanza:

Nessun problema

Dieta:

Allattam escl materno 3 mesi (6m)

Svezzamento a 4 m s.p.

Attualmente buon dieta (quant/quali)

Sviluppo PM:

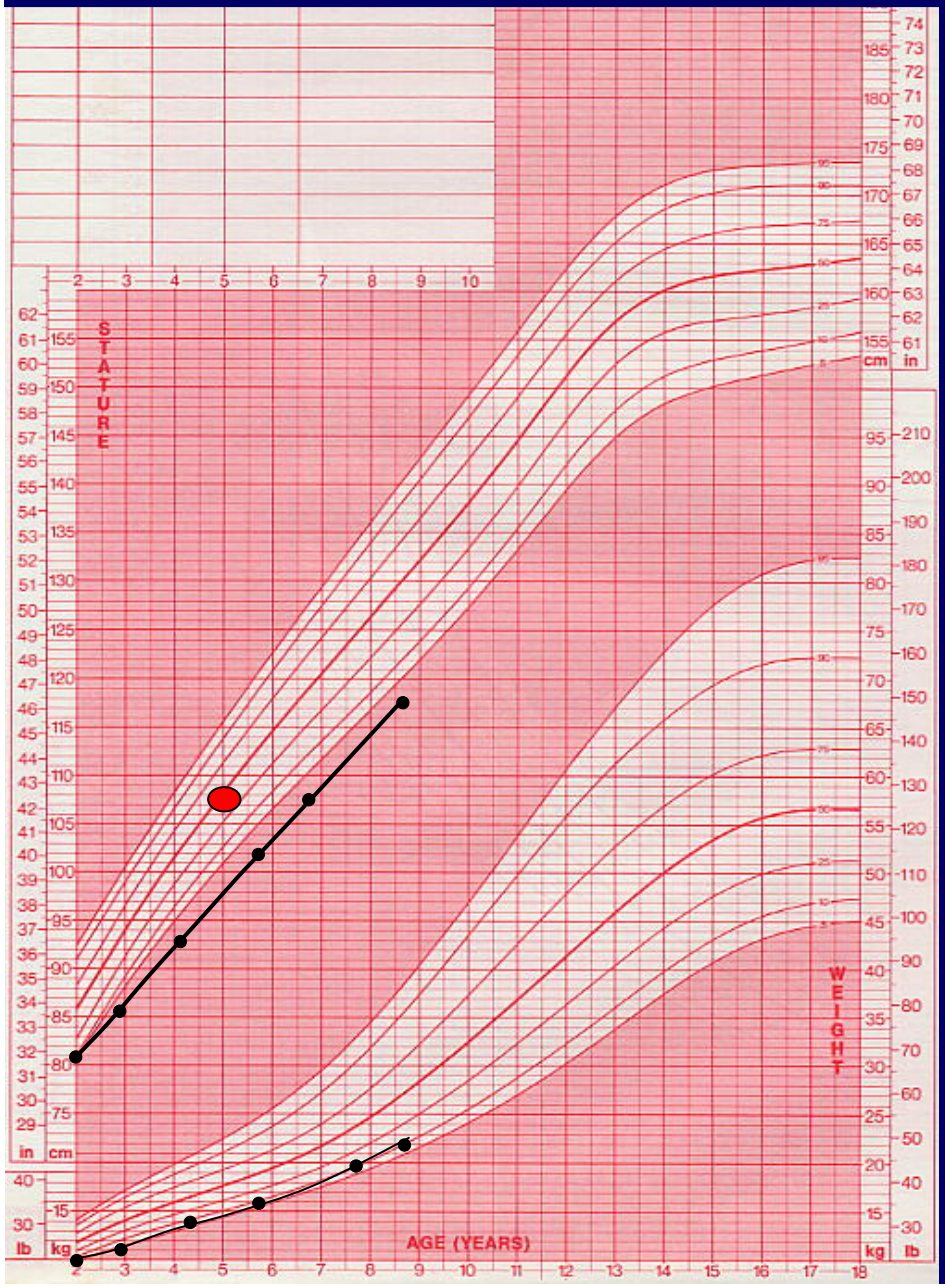
Camminare 12 mesi

1° parole ?

1° dentino ?

Sfinteri 2 anni senza succ problemi

BZ : *Bambina di 9 $^{8}/_{12}$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*



Revisione dei Sistemi:

Non lamenta cefalea

Vista, ultimo controllo 3 mesi fa

Udito buono anche se ripetute OMA

Nessun problema polm/card

Buona tolleranza fisica- non si stanca facilmente

Non lamenta dolori addominali; alvo 1-2/die con feci normali

Dorme circa 9.5 ore, senza risvegli notturni per bere/urinare

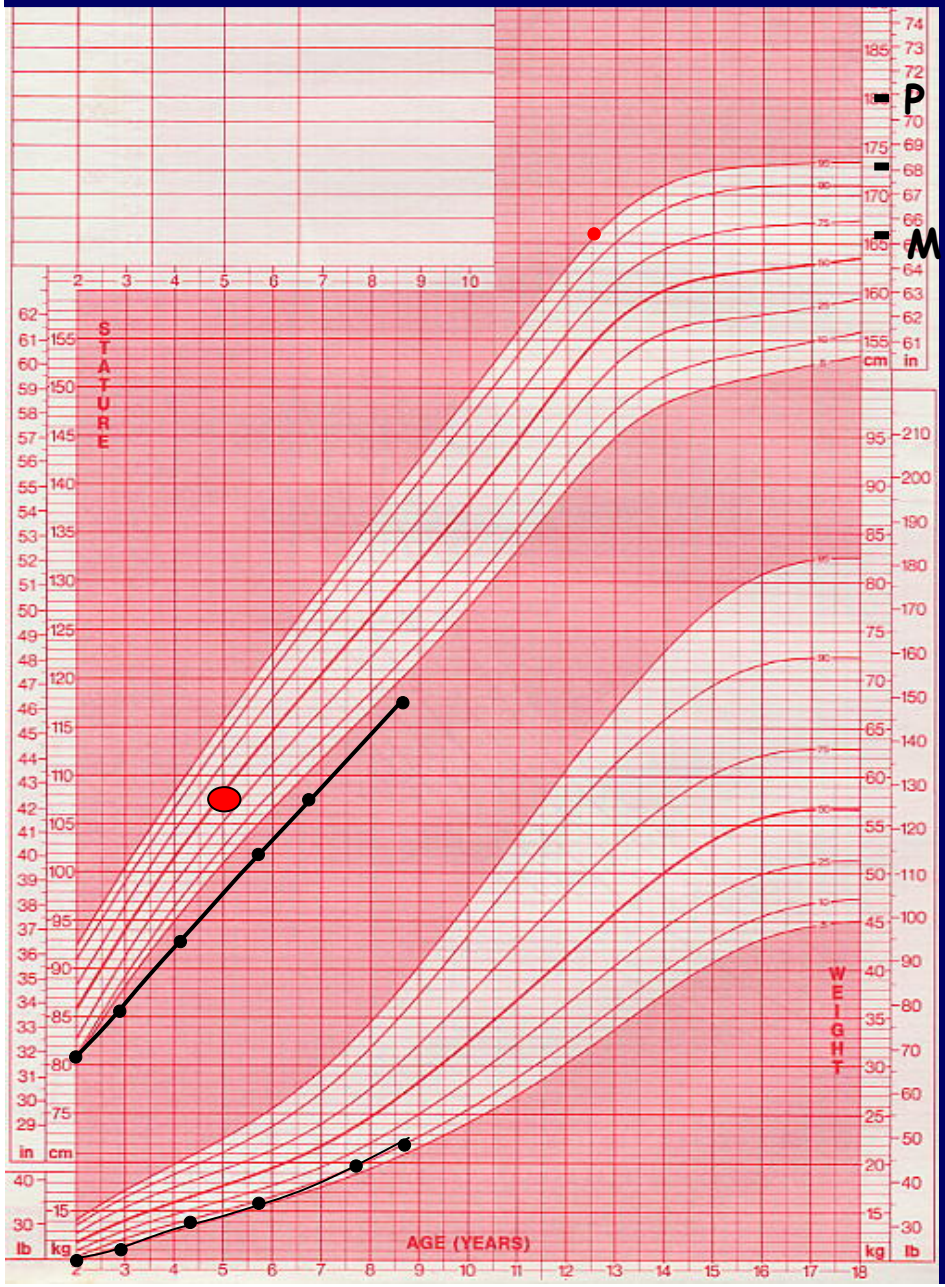
Ricovero a 7 mesi per GE

Caduta prima dente deciduo 2a fa

Scuola:

Frequenta 4° elementare con buon rendimento

BZ : *Bambina di 9 $^{8}12$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*



Anamnesi Familiare:

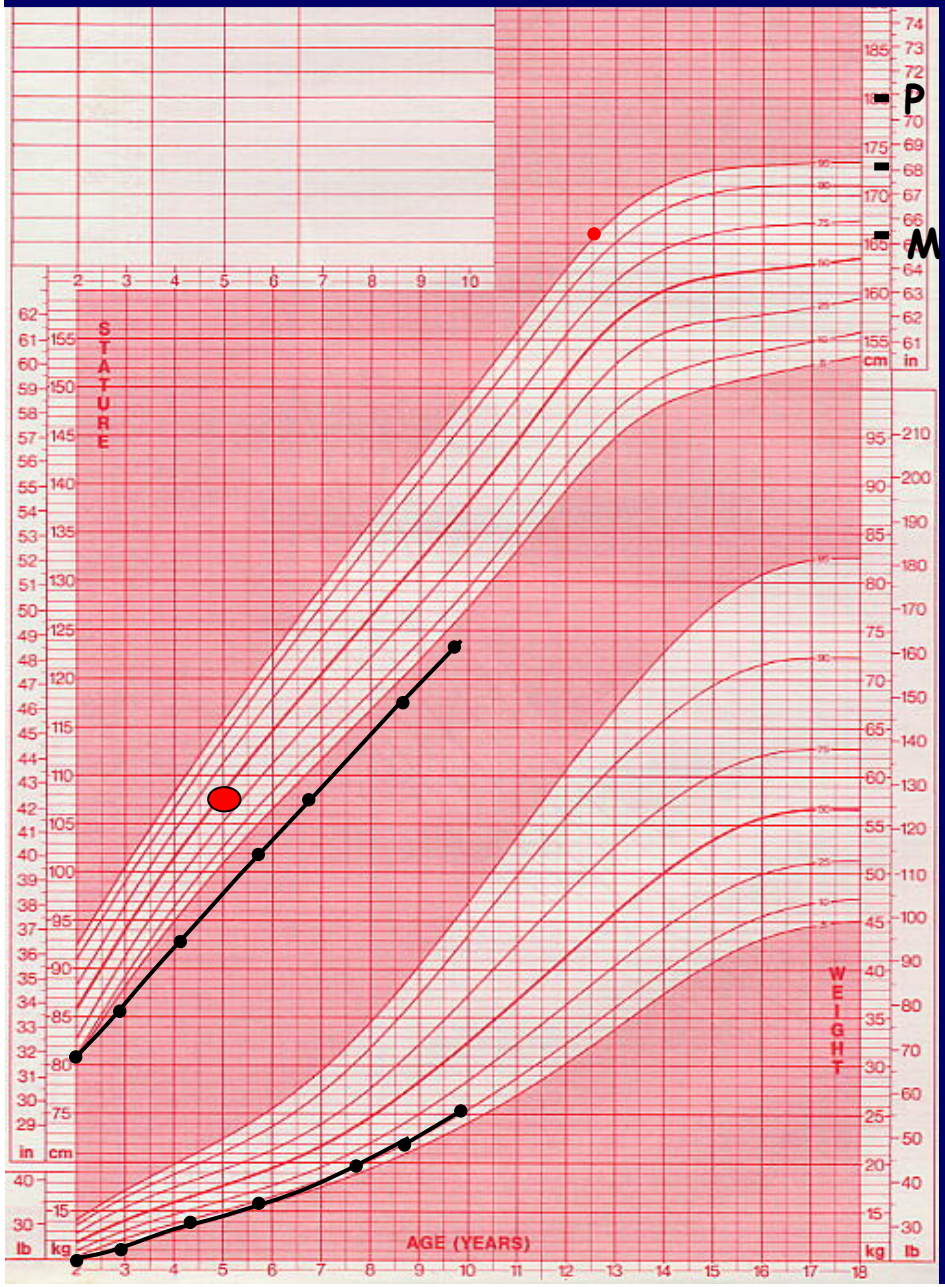
Madre 42 anni; **165.7** cm; **M-13** anni
(tiroidectomia parziale per noduli -50ug Eutirox)
(Forte anamnesi + per problemi tiroidei)
(Due fratelli: circa 182 cm)

Padre 41 anni; **180.0** cm;
(2 fratelli 185 e 170 cm)

Sorella di 12 $^{6/12}$ anni alta 166 cm (?)
(con menarca in questi giorni)

Le altezze dei genitori riflettano pressoché le altezze dei nonni P/M

BZ : *Bambina di 9 $^{8}/_{12}$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*



Esame Obiettivo:

Dati auxologici :

Altezza 123.5 cm Peso 25.9 kg

SPAN 118.0 cm P/A 75-90°%

Segni Vitali :

FC 96/min PA 112/70 mmHg

MT : Ispessite, perdita Δ luminoso

Dentizione : 6 denti/quadrante

Tiroide, Polm, Cuore e Add normali

Genitali : Prepuberi (B1; PH1)

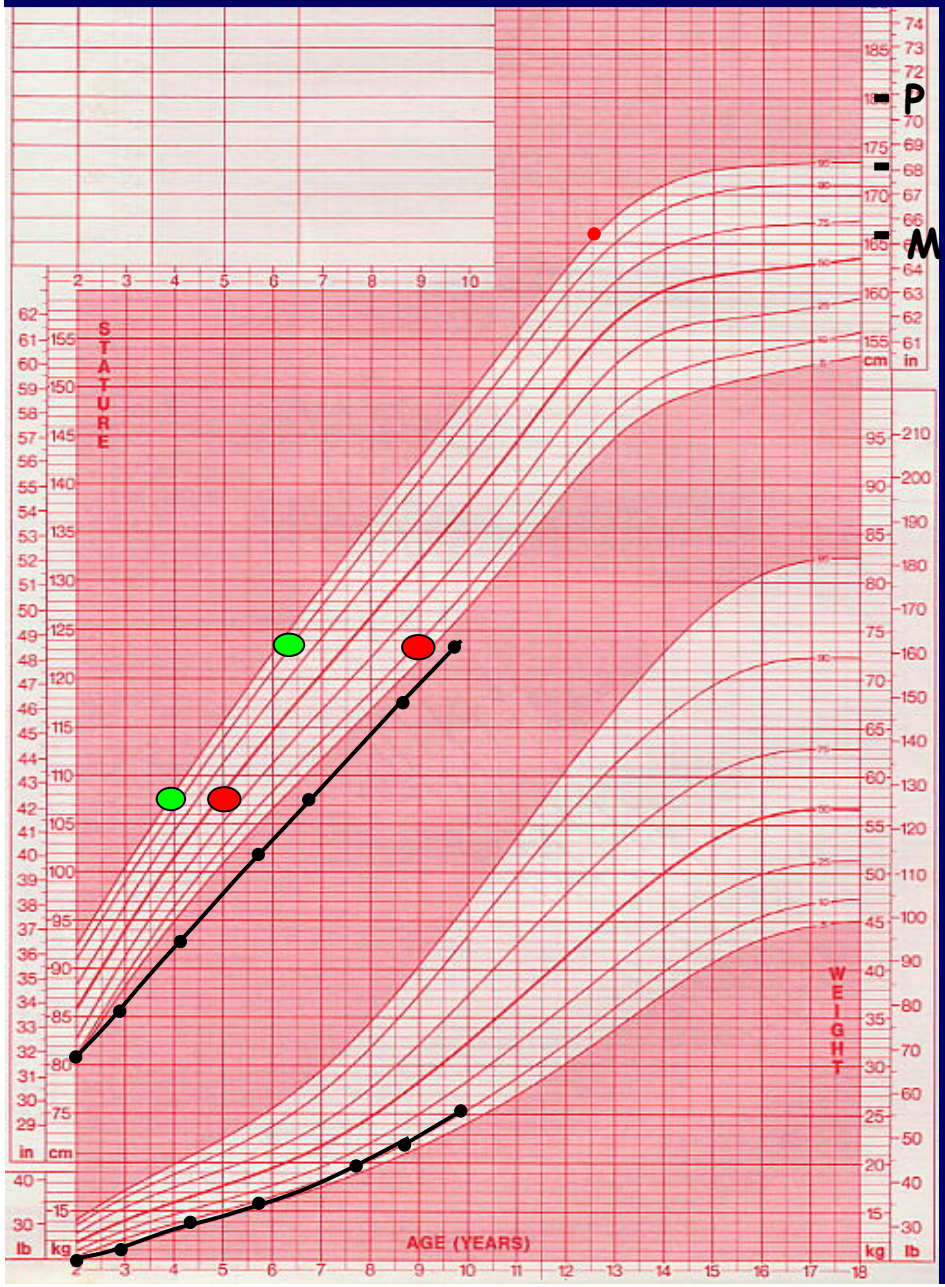
Estremità : 5° dito corto e spalla sx più bassa con lieve ipotrofia del torace sx rispetto al dx. (padre simile)

Distanza tra areole aumentata

Genu varo

Molteplici nei

BZ : *Bambina di 9 $^{8}12$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*



Esame Obiettivo:

Sistema Nervoso :

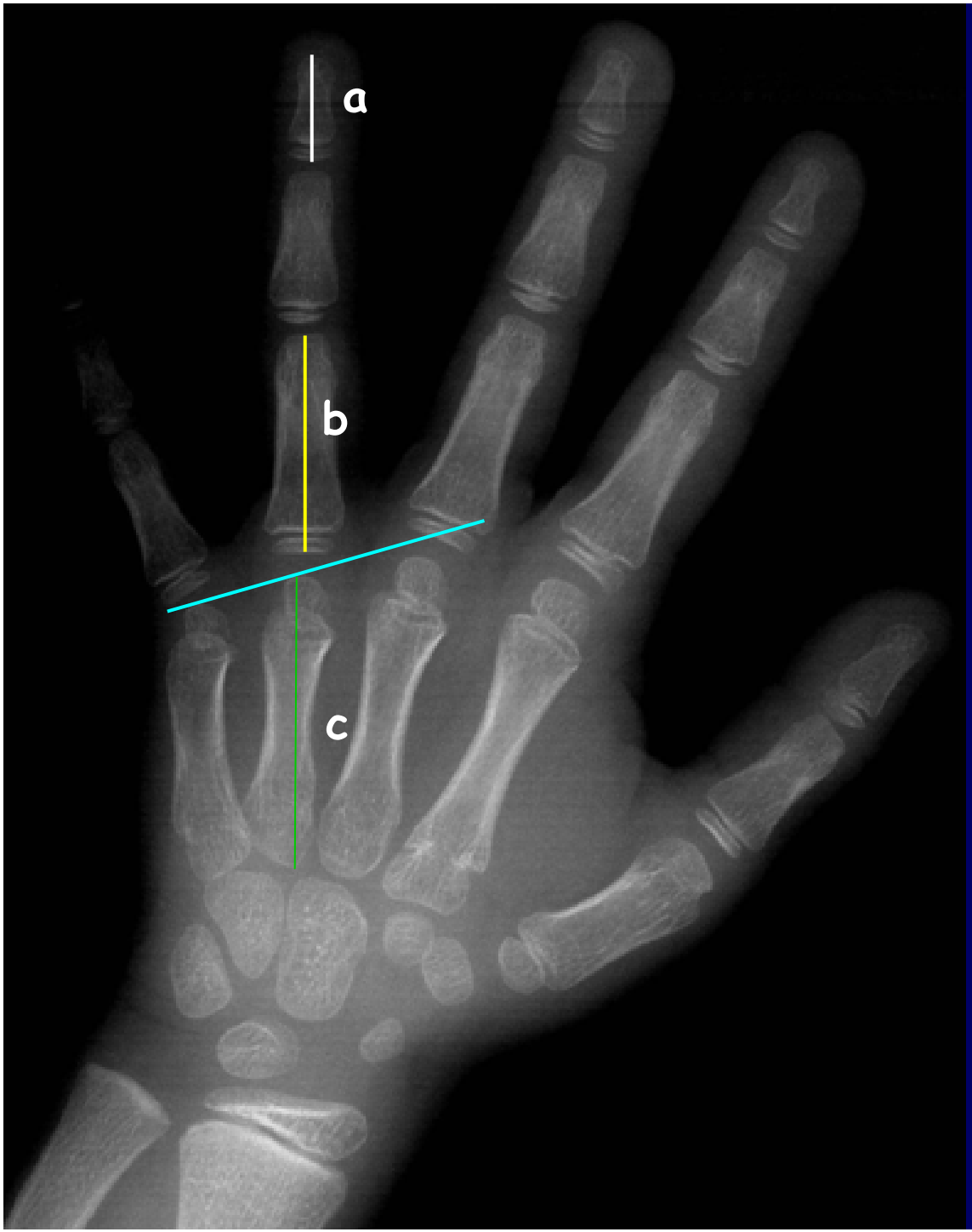
NC & riflessi Grossolan nella norma

Esibisce 2 Radiografia per età Ossea :

Esibisce 3 Radiografia per età Ossea :

EC= 6 $^{9/12}$ EO ~ 3.5 - 4 anni

EC= 9 $^{7/12}$ EO ~ 6 - 6.5 anni

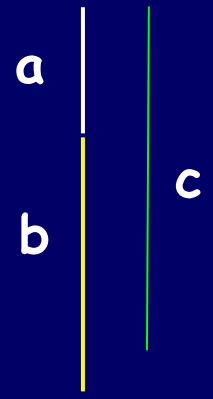


EC= 9 7/12

EO ~ 6 - 6.5 anni

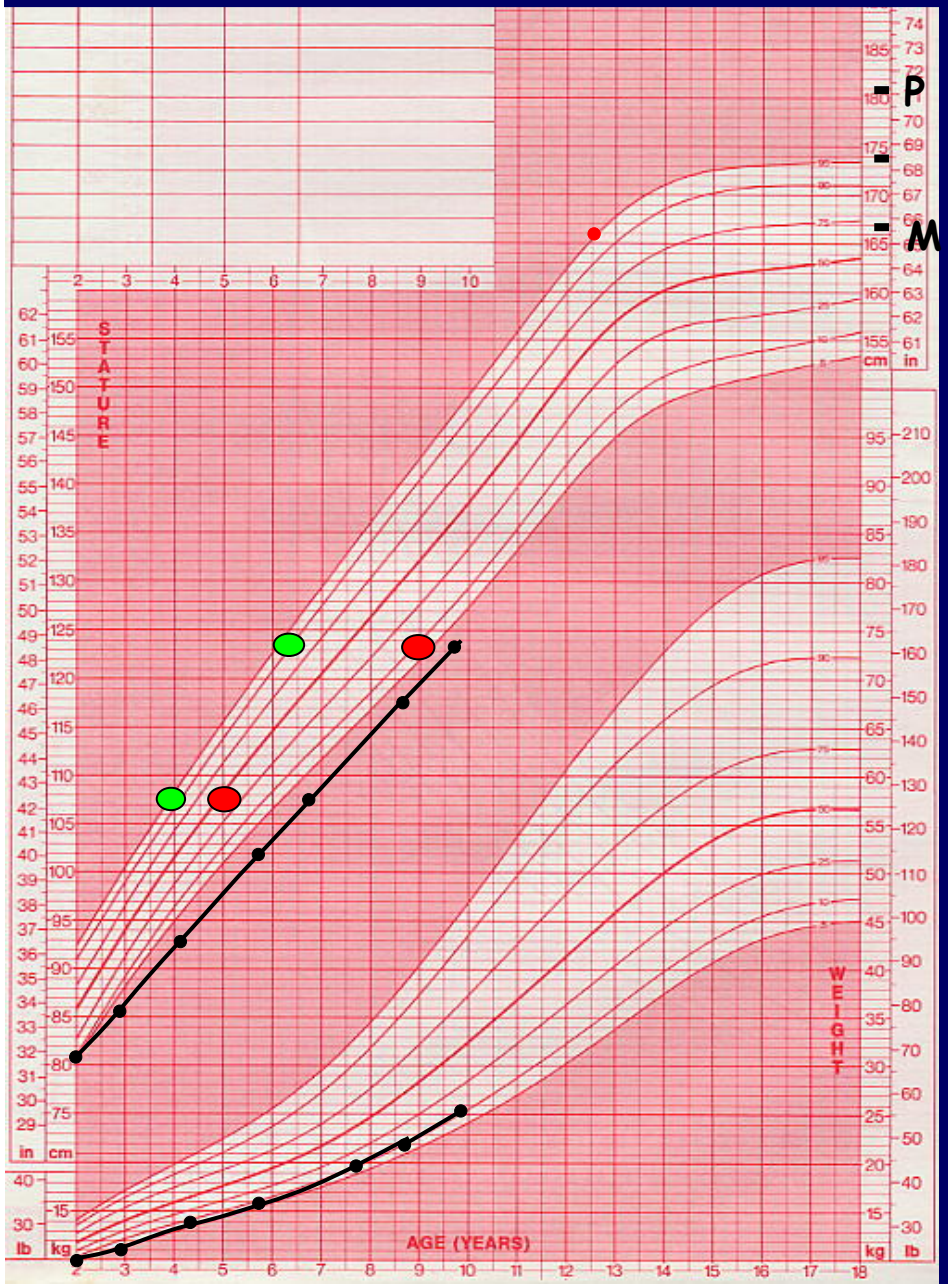
4° e 5° dito corto

a + b = c



Normale calcificazione

BZ : *Bambina di 9 $^{8}/_{12}$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata, inviata dal PdF su richiesta dei genitori*

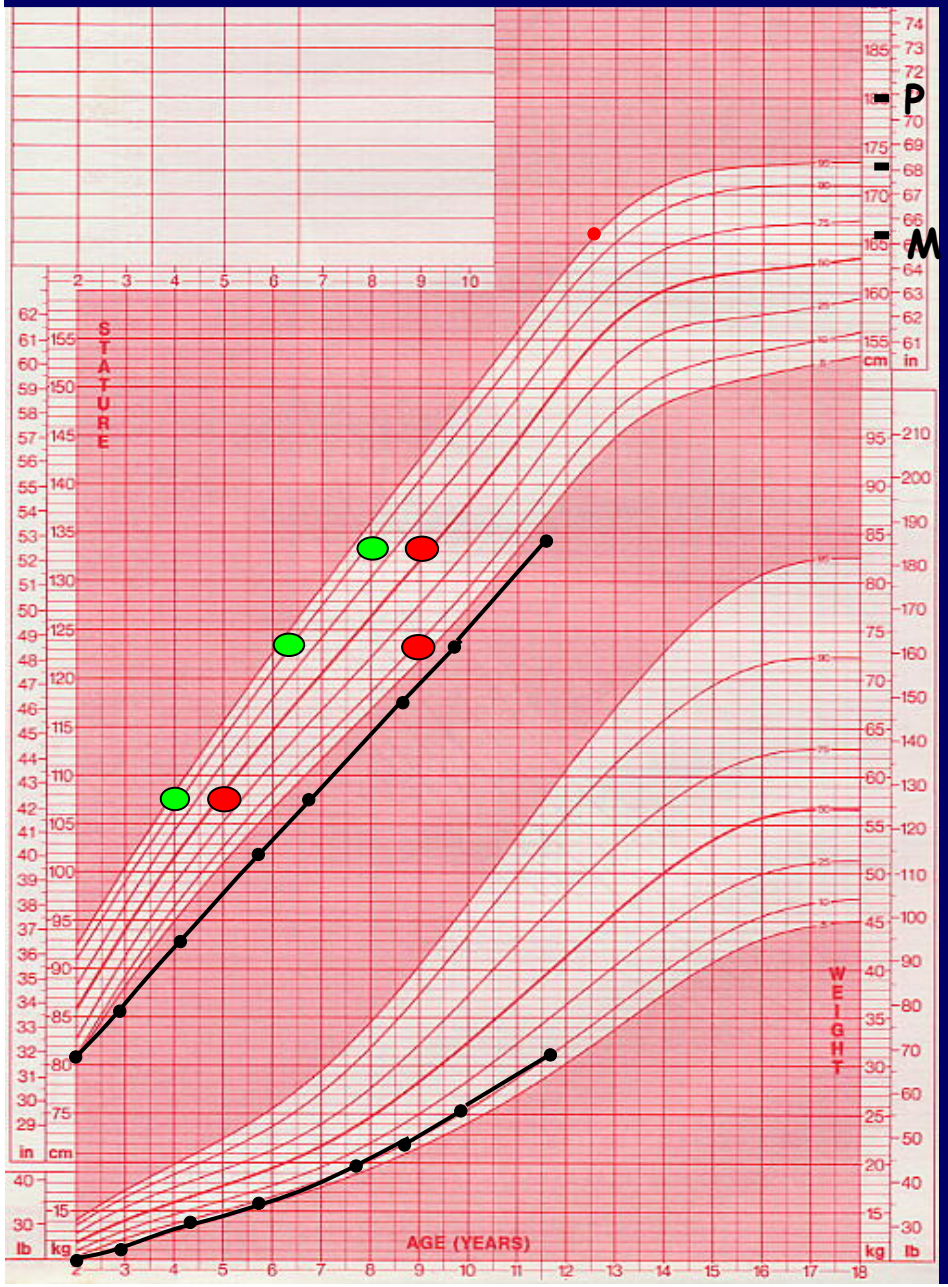


Conclusioni

Anamnesi negativa EO negativo (?)	Normale (R/O Turner mos)
Velocità di Crescita (5cm in ultimi 11 mesi)	5 cm/anno normale
Veloc della Maturazione ossea negli ultimi 34 m	si mantiene tra il 90-95° % normale
Rapporto P/A	Costante, tre 75°-90° percentile
L'attuale altezza, corretta per lEO	Rispecchia: 1) altezza sorella 2) potenz genetico
Esami richiesti	LH, FSH Cariotipo

FOLLOW - UP ?

BZ : *Bambina di 11 $^{8/12}$ anni con bassa statura ed età ossea ritardata*



Esami richiesti (inviati per fax)

LH	0.1 mUI/ml
FSH	2.8 mUI/ml
Cariotipo	46 XX

FOLLOW – UP dopo 2 anni

Età Cronologica **11 $^{8/12}$ anni**

Altezza 134.3 cm

Peso 31.700 kg

Genitali : Bottone mammario (B2; PH1) solo a dx, iniziato a 10 $^{1/12}$ a. Nessuna ulteriore progressione

Esibisce Radiografia per età Ossea :

EC= 11 $^{4/12}$ EO ~ 8 anni

Diagnosi: Ritardo Costituzionale di Crescita e Sviluppo

Bassa Statura - Iter Diagnostico

Cosa serve per fare Diagnosi di deficit di GH ?

1) Altezza [illegible] al 5° percentile

Non sempre !

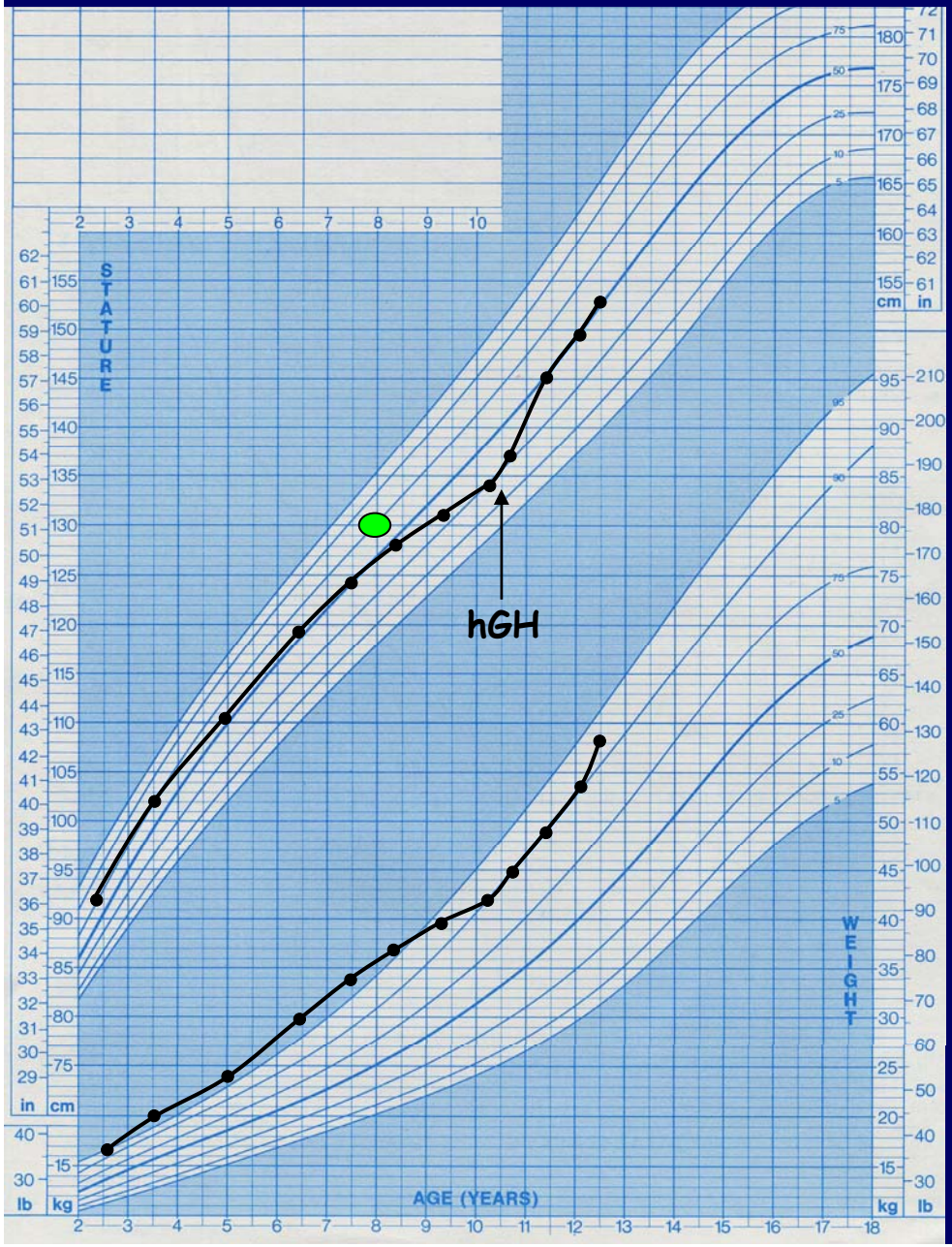
2) Ritardo d[illegible]sea

Non sempre !

3) Rallentamento della velocità di crescita

CASO CLINICO 3

CV : Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione



Problema Attuale:

Tra i 2 e 7 anni crescita al 50°

Graduale decelerazione dai 7-10a

Età ossea di 8 anni all'EC di 9 anni

Raggiunto il 25° a $10^{3/12}$ anni

Riferito ad un centro di Endo.

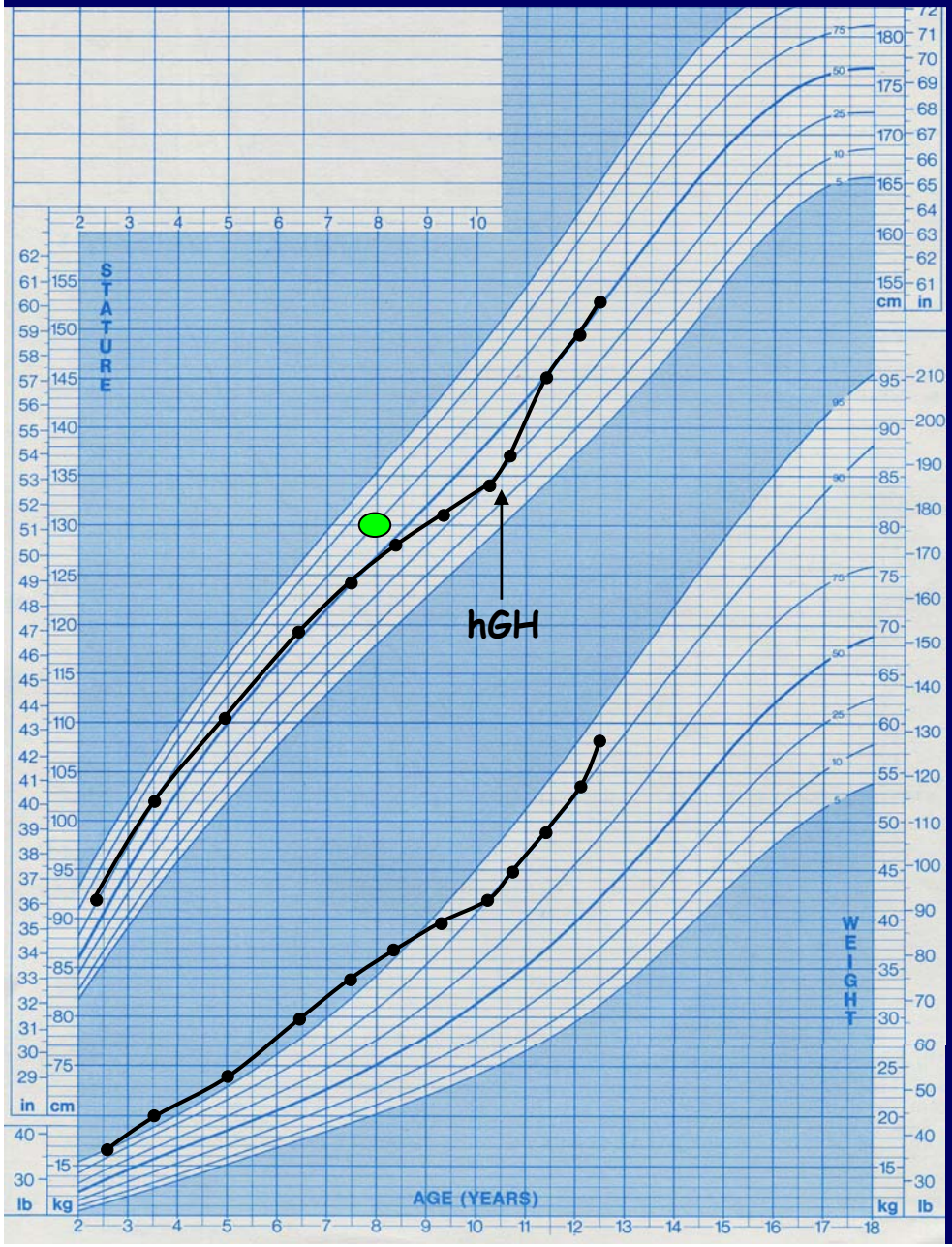
Esami eseguiti:

- Clonidina : picco 1.8 ng/ml
- Arginina : picco 1.1 ng/ml
- RMN cerebrale : negativa

Inizio hGH (età 10.5 anni)

- Accelerazione nel 1° anno → 50°
- Crescita sul 50° nell'anno succ.
- Comparsa di PH da ~ 6 mesi

CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*



Nascita:

parto vaginale (40 sett)

3300 g

Ittero fisiologico (lampada)

Gravidanza:

Nessun problema

Dieta:

Allattam materno 4 mesi

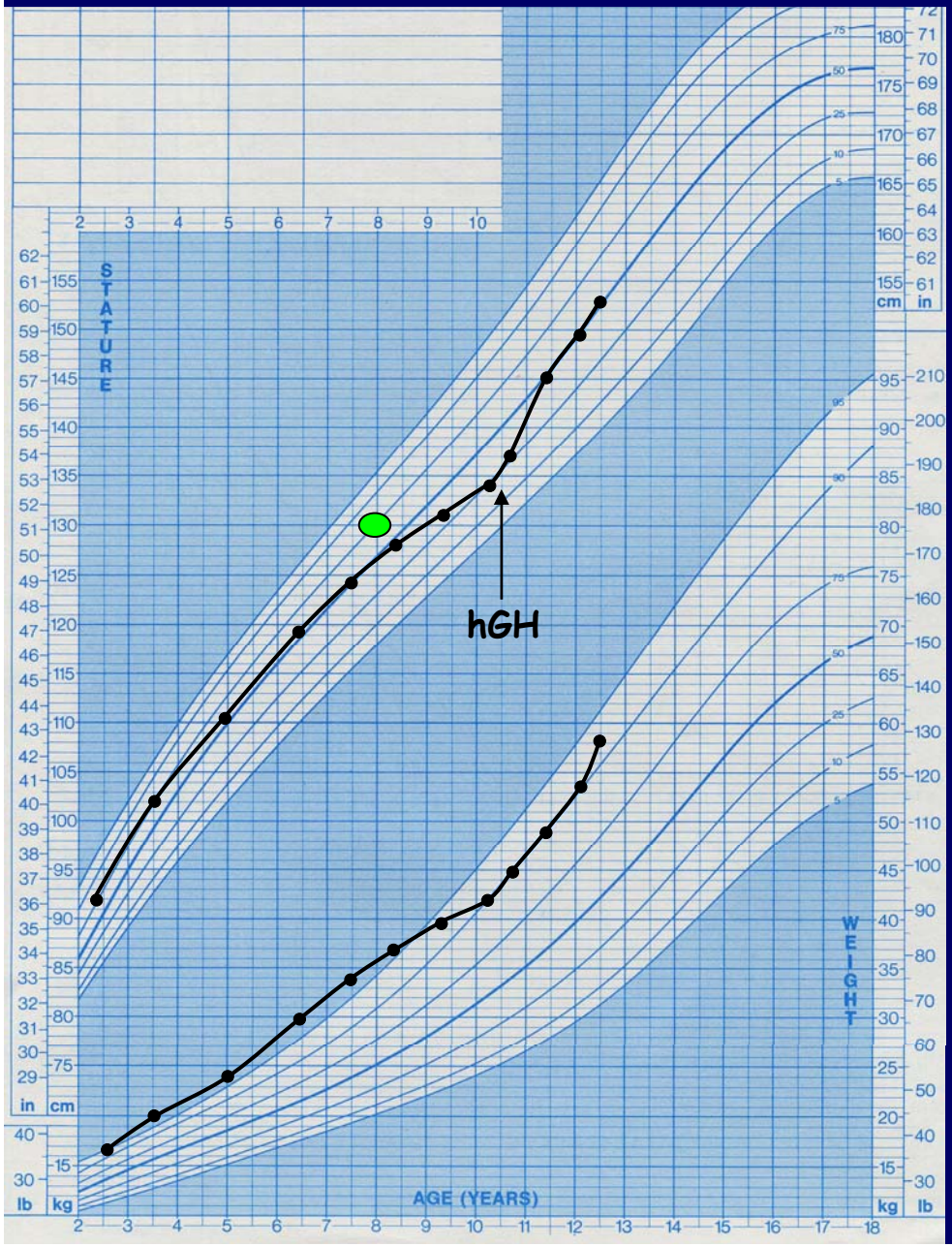
Svezzamento a 6 m s.p.

Attualmente buon appetito + spunt.

Sviluppo PM:

Nella norma

CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*



Revisione dei Sistemi:

Mai lamentato cefalea

Porta occhiali da 18 mesi per miopia

In 18 mesi vista: -0.7 → -2

Olfatto / udito buoni

Nessun problema polm/card

Buona tolleranza fisica-
non si stanca facilmente

Recente diagnosi di *Helicobacter pylori*
Non dolori addominali; alvo 1/die

Peluria pubica iniziata ~ 6 mesi fa

Nessun risveglio notturno

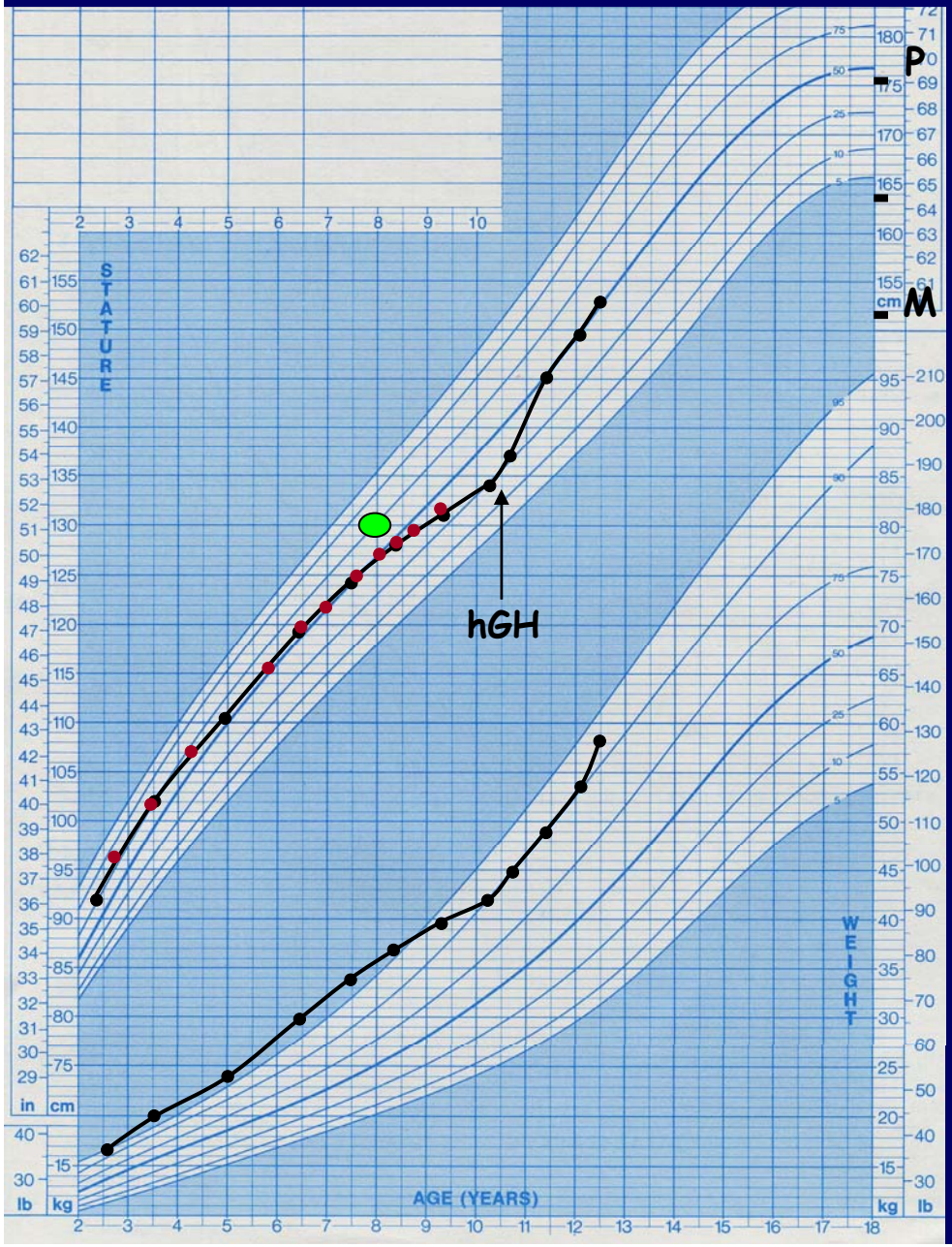
Scuola:

2° media

Buon rendimento scolastico

Nessun recente "cambiamento"

CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*



Anamnesi Familiare:

Madre 40 anni; 151.5 cm; M-11 anni

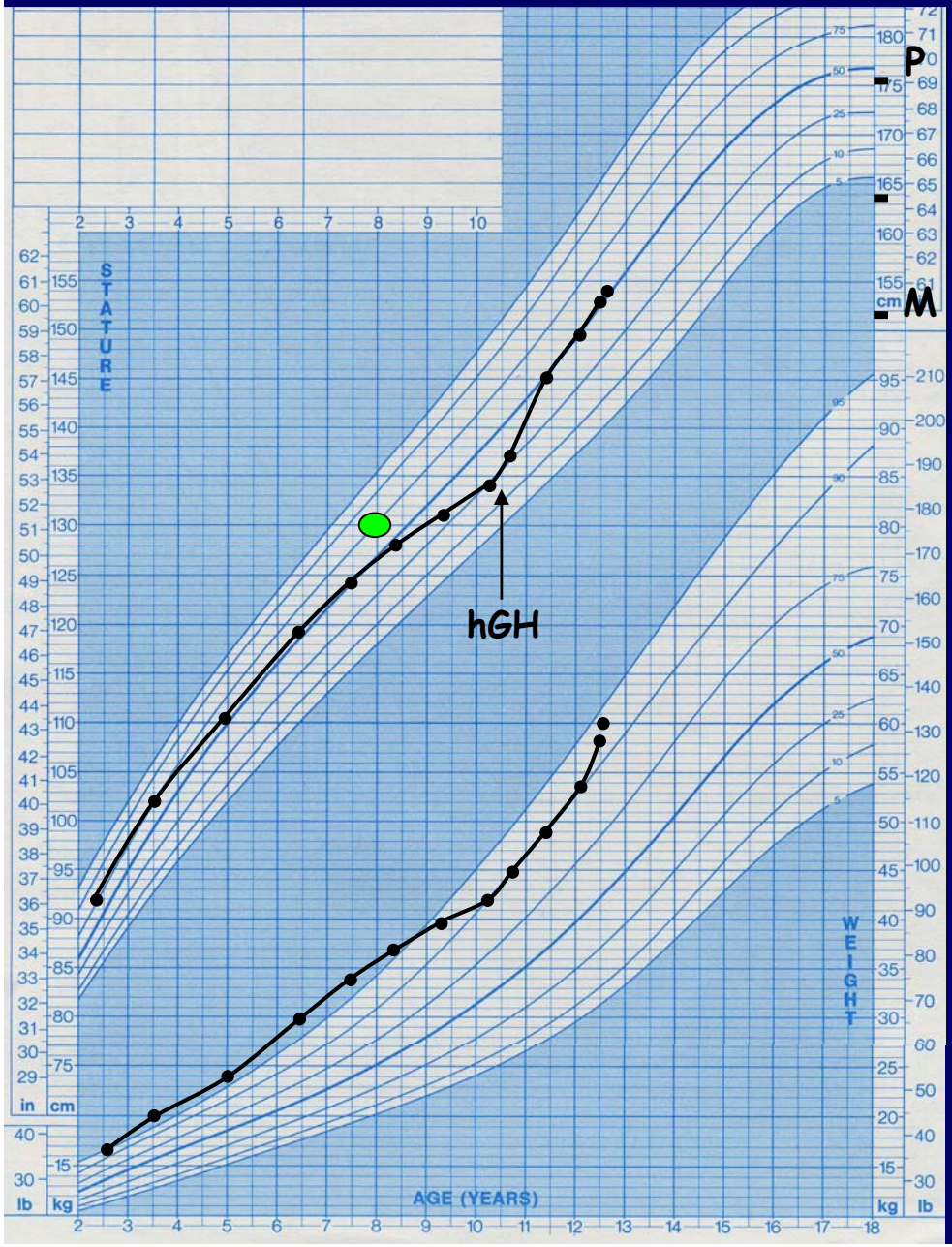
Padre 42 anni; 175.2 cm;

Fratello di 9 anni

Sul 75°-50° fino a ~ 6 anni;

Attualmente tra il 50° e 25°

CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*



Esame Obiettivo:

Dati auxologici :

Altezza	154.3 cm
Peso	60.6 kg

Segni Vitali :

FC	84/min
PA	115/70 mmHg

Sviluppo Puberale :

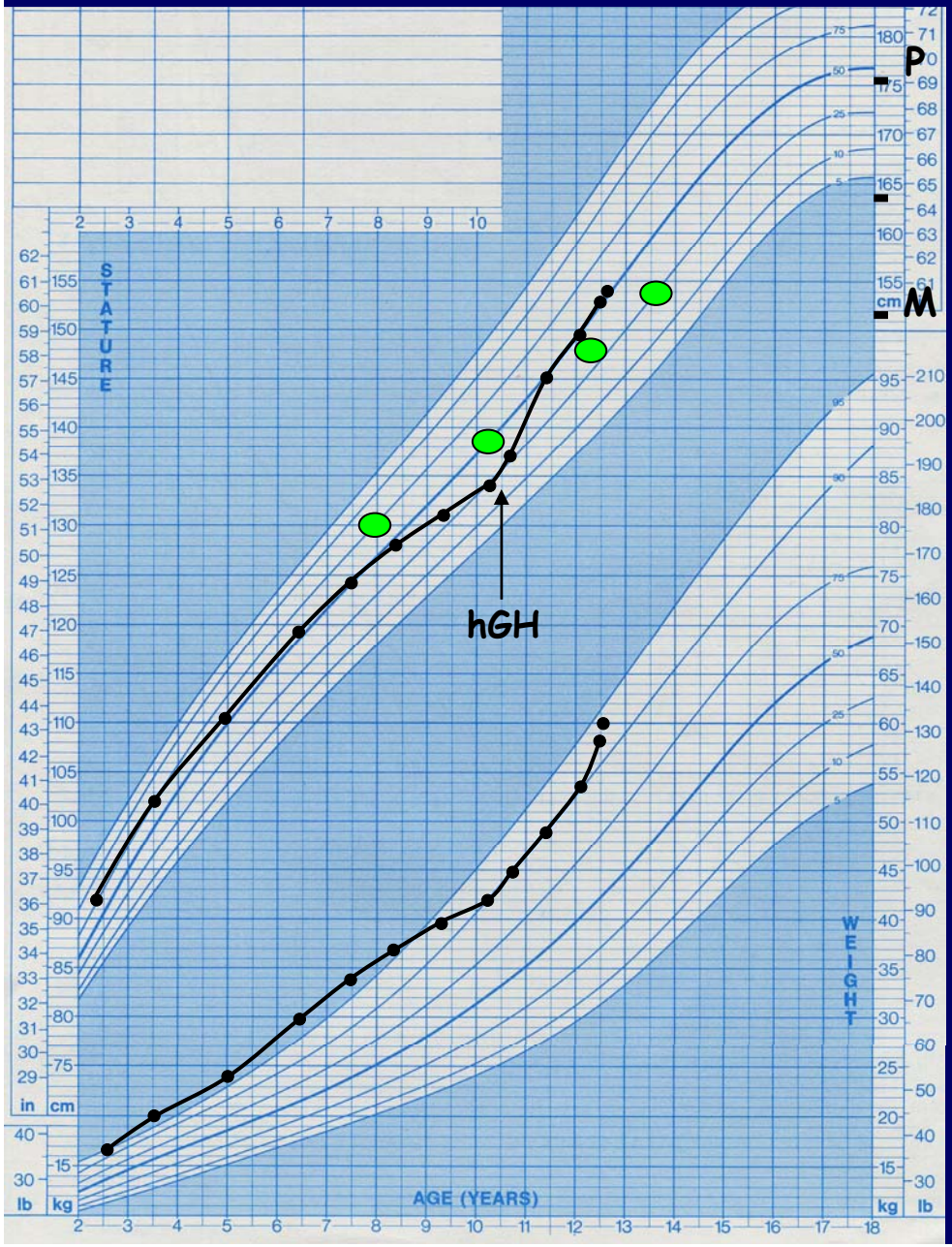
Testicoli	Dx: 49x24 mm; Sx: 46x24 mm
Asta	L = 9.5 cm; diam = 27 mm
Pube	PH-3

Sistema Nervoso :

NC	Grossolanamente nella norma
Fondo oc.	Nella norma

Esibisce 3 Radiografia per età Ossea :

CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*



Esibisce 3 Radiografia per età Ossea :

EC= 9 $^{1/12}$ EO ~ 8 anni

EC= 10 $^{10/12}$ EO ~ 10 - 10.5 anni

EC= 11 $^{11/12}$ EO ~ 12 - 12.5 anni

Esibisce una Rx mano sx in occasione di Fx del 5° metacarpo (1 mese fa) :

EC= 12 $^{6/12}$ EO ~ 13.5 anni

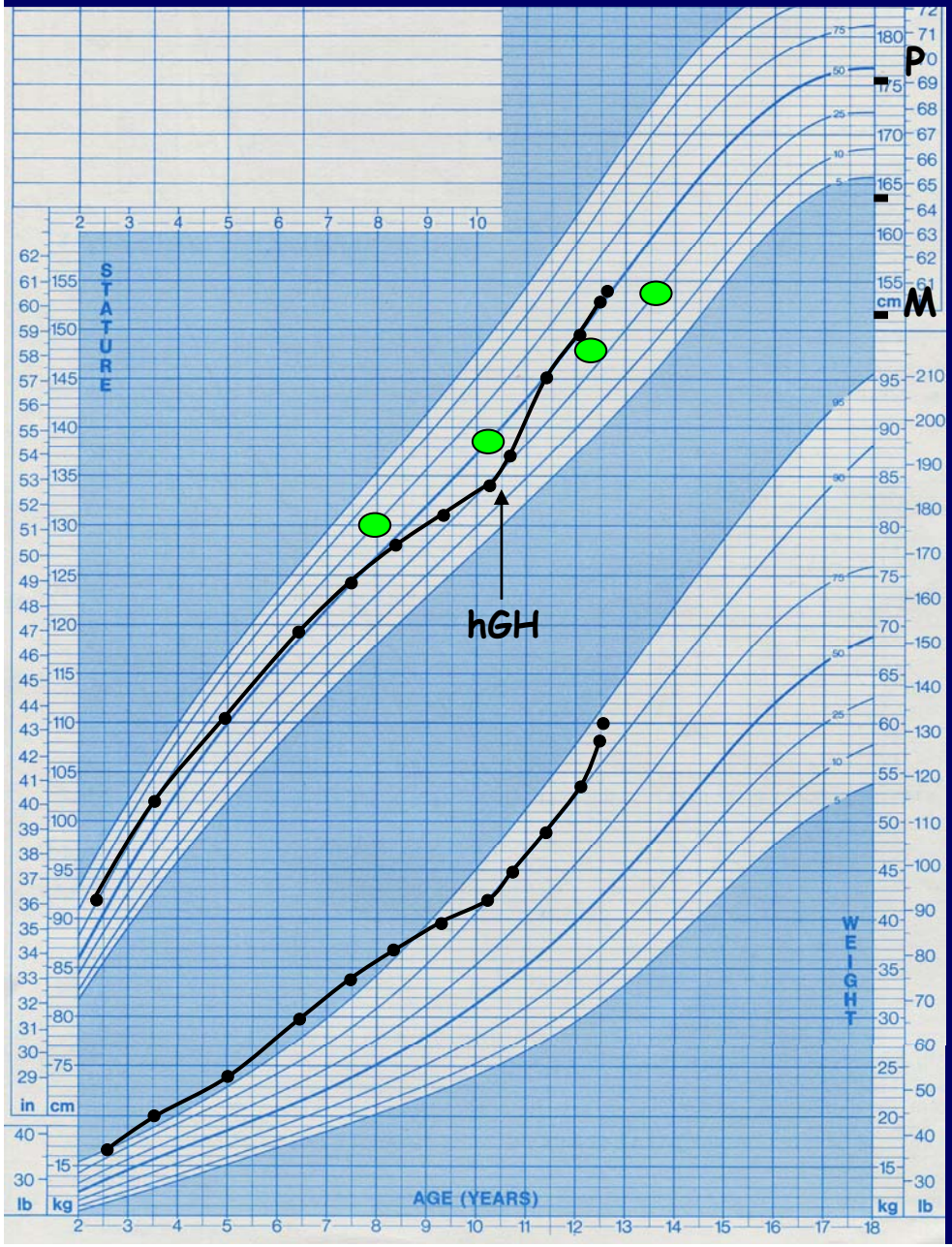
Esibisce Esami tiroidei di 1 mese fa :

TSH 0.95 uUI/ml

fT_4 12.9 pg/ml (vn: 7 -18)

fT_3 3.3 pg/m (vn: 2.0 - 4.25)

CV : Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione



Che Informazioni abbiamo ?

L'altezza prima della decelerazione era alta per il potenziale genetico

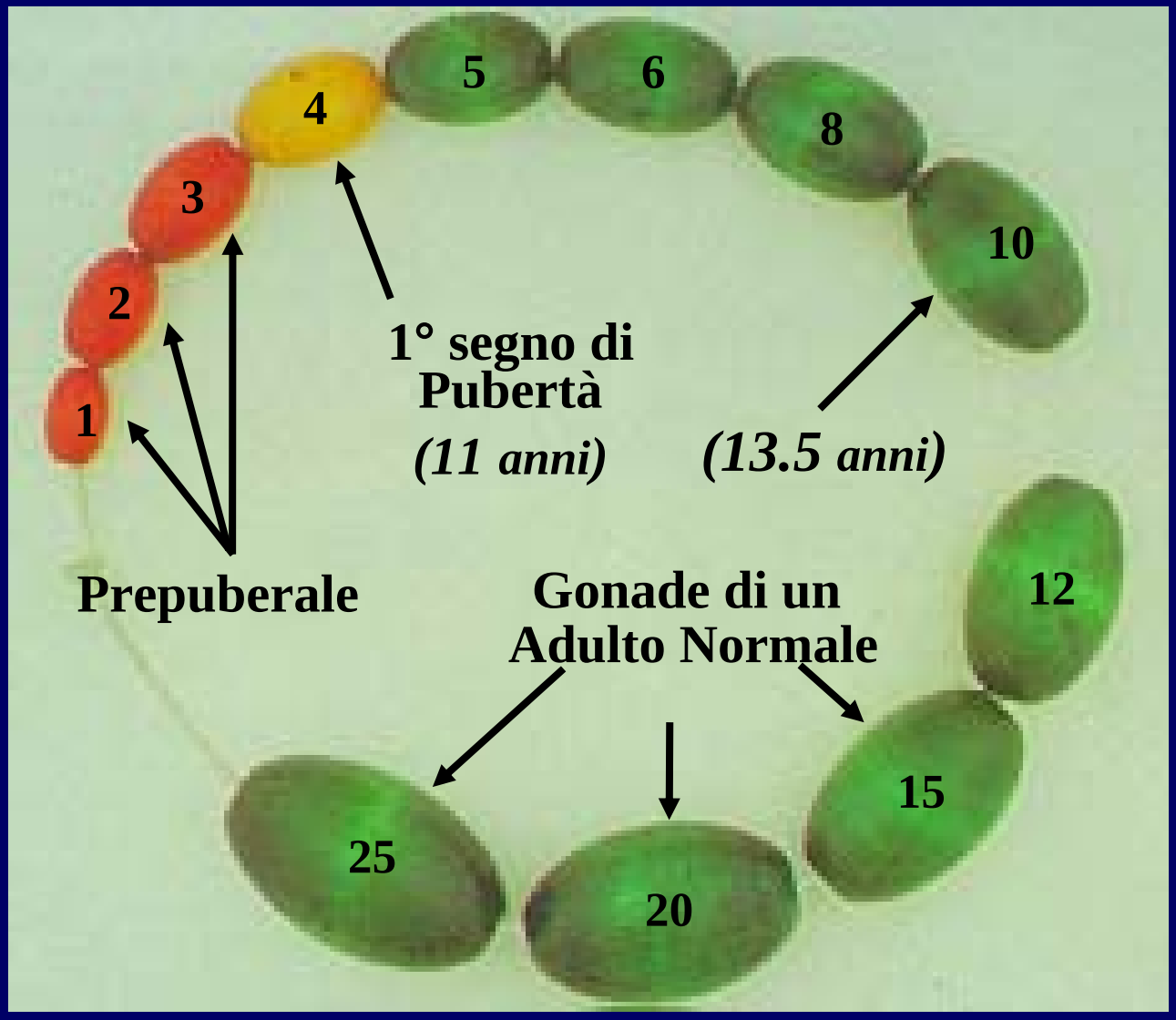
Il raggiungimento del nadir nella decelerazione era perfettamente in accordo con il potenziale genetico

Fratello mostra simile pattern di crescita

Maturazione scheletrica $\leq$ 1 anno indietro al momento della diagnosi

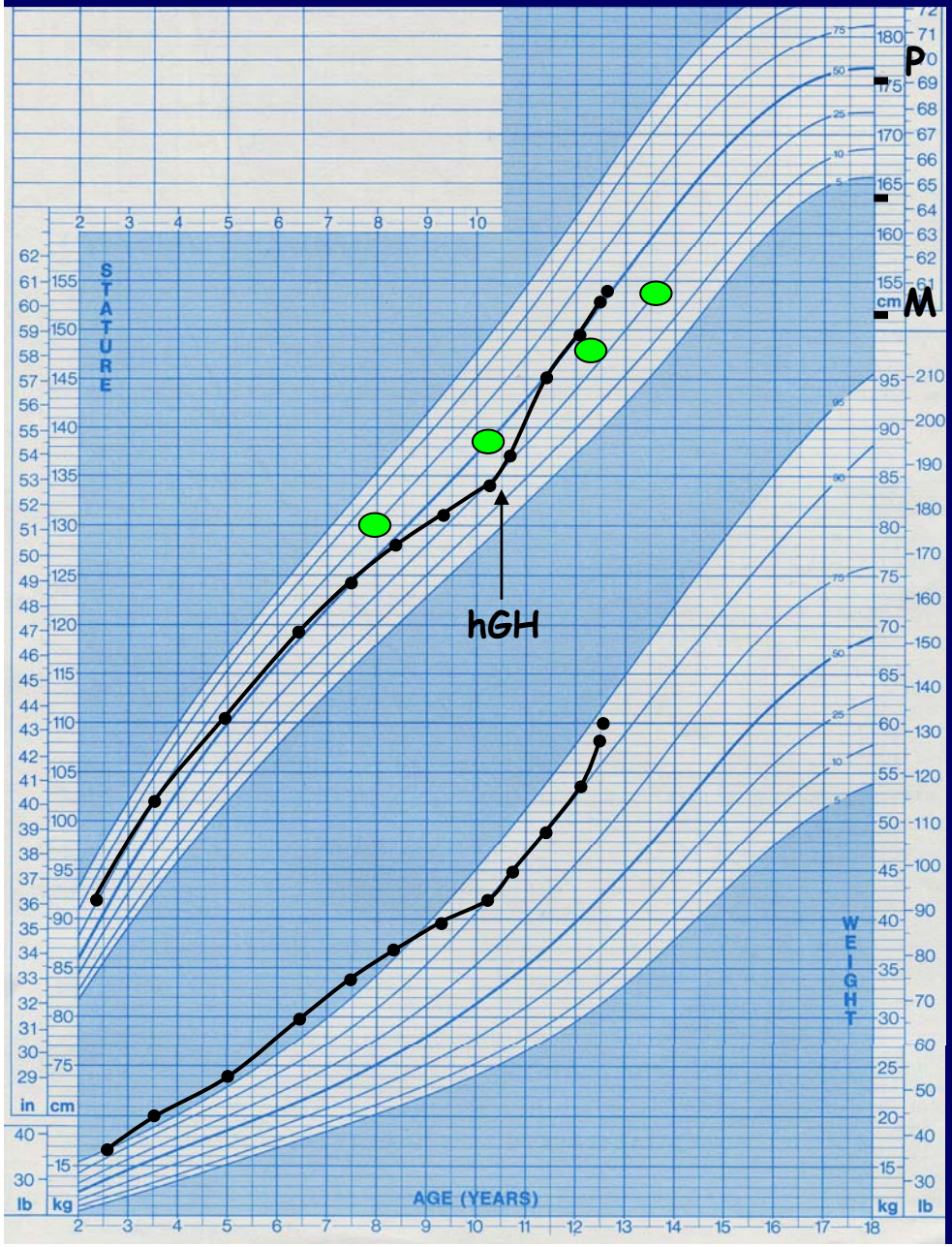
Inizio peluria pubica circa 6 mesi fa

Testicoli circa 15 cc^3



l'Orchidometro di Prader

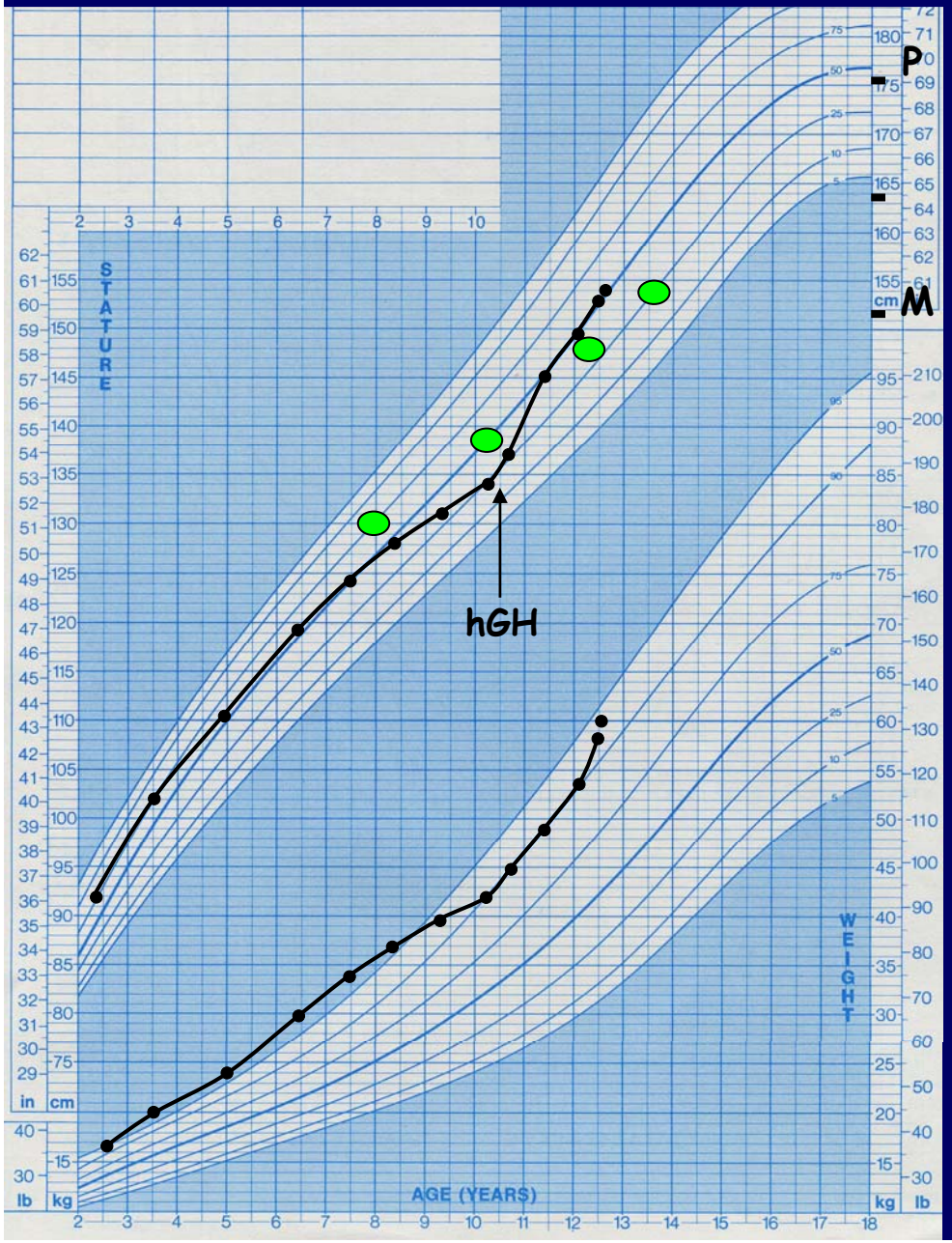
CV : *Ragazzo di 12 7/12 anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*



Che Informazioni abbiamo ?

- L'altezza prima della decelerazione era alta per il potenziale genetico
- Il raggiungimento del nadir nella decelerazione era perfettamente in accordo con il potenziale genetico
- Fratello mostra simile pattern di crescita
- Maturazione scheletrica $\leq$ 1 anno indietro al momento della diagnosi
- Inizio peluria pubica circa 6 mesi fa
- Testicoli circa 15 cc^3
- Peluria pubica appropriata ad un'età di almeno 13.5 anni
- Maturazione scheletrica avanzata ed in accelerazione
- Obesità

CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" in trattamento da 2 anni, viene per una seconda opinione*

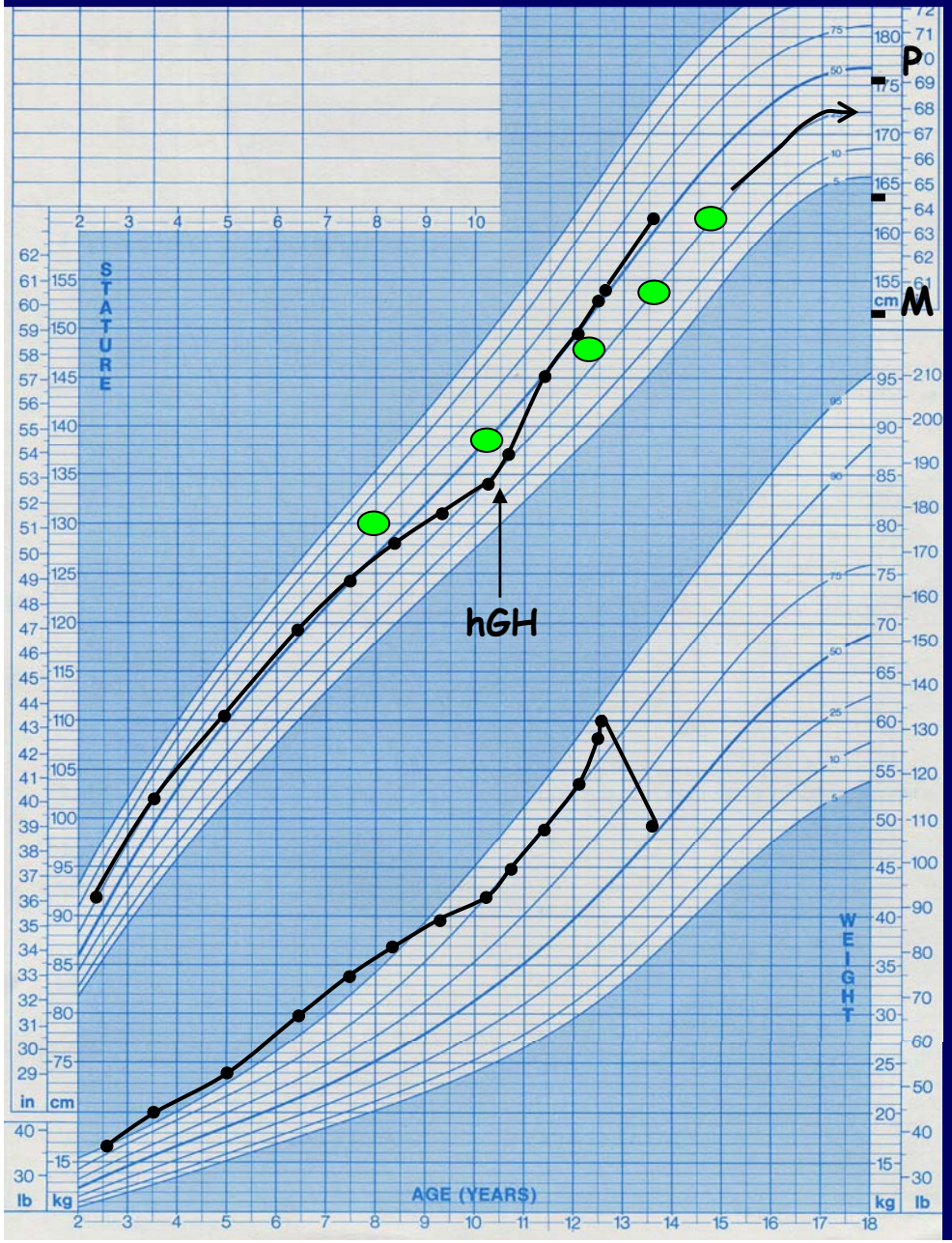


Cosa Diremo ai Genitori ?

Sospendere GH

Perdere Peso

CV : *Ragazzo di 12 7/12 anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" trattato con hGH per 2 anni, viene dopo 1 anno dalla*



Sospensione Del hGH

Consigli per Perdere Peso

Esame Obiettivo: EC 13 7/12 anni

Dati auxologici :

- Altezza 161.6 cm
- Peso 49.2 kg

Segni Vitali :

- FC 80/min
- PA 112/68 mmHg

Sviluppo Puberale :

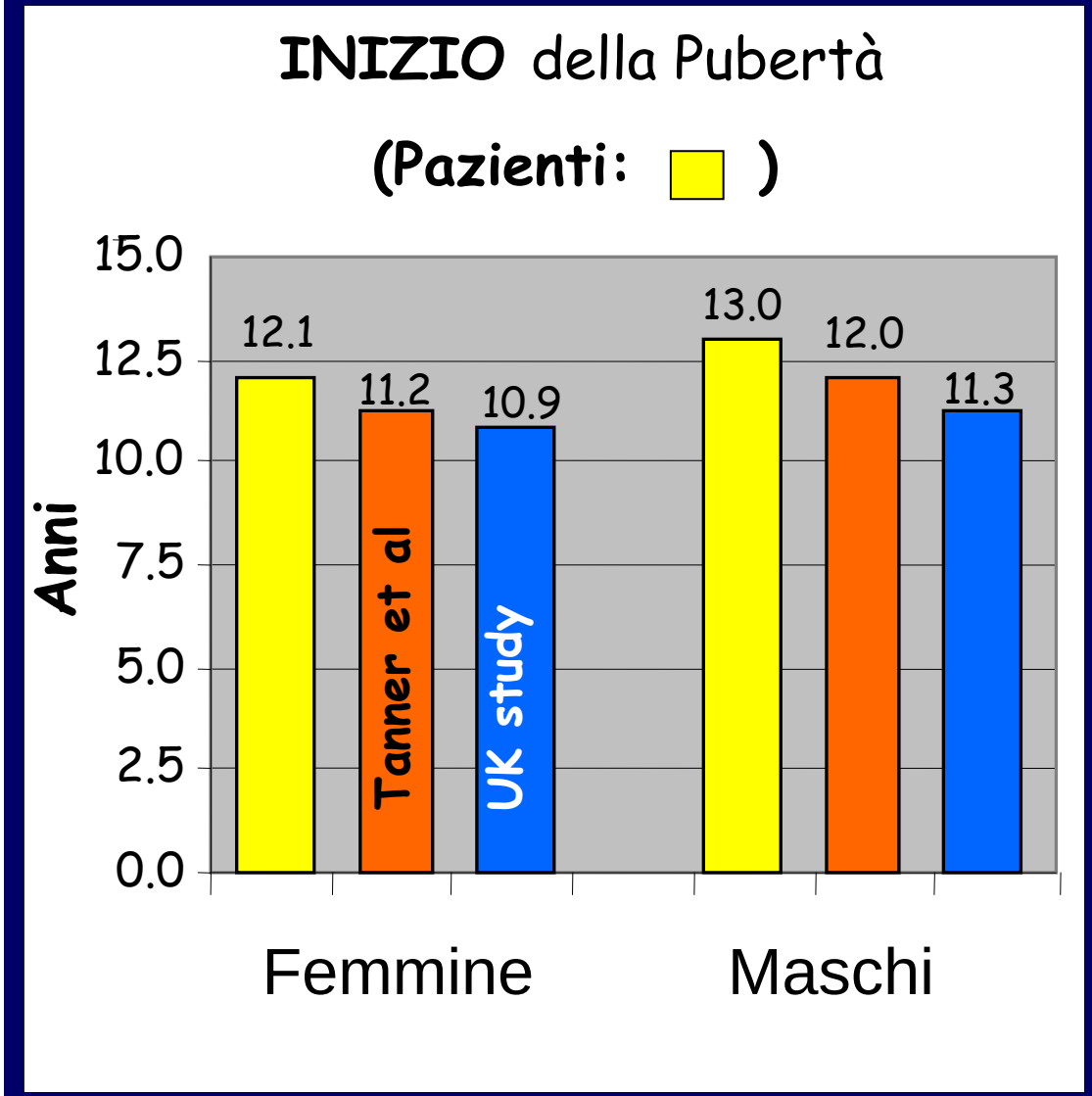
- Testicoli Dx: 57x28 mm; Sx: 50x28 mm
- Asta L = 12 cm; diam = 30 mm
- Pube PH· 4 Ascelle ++/+++

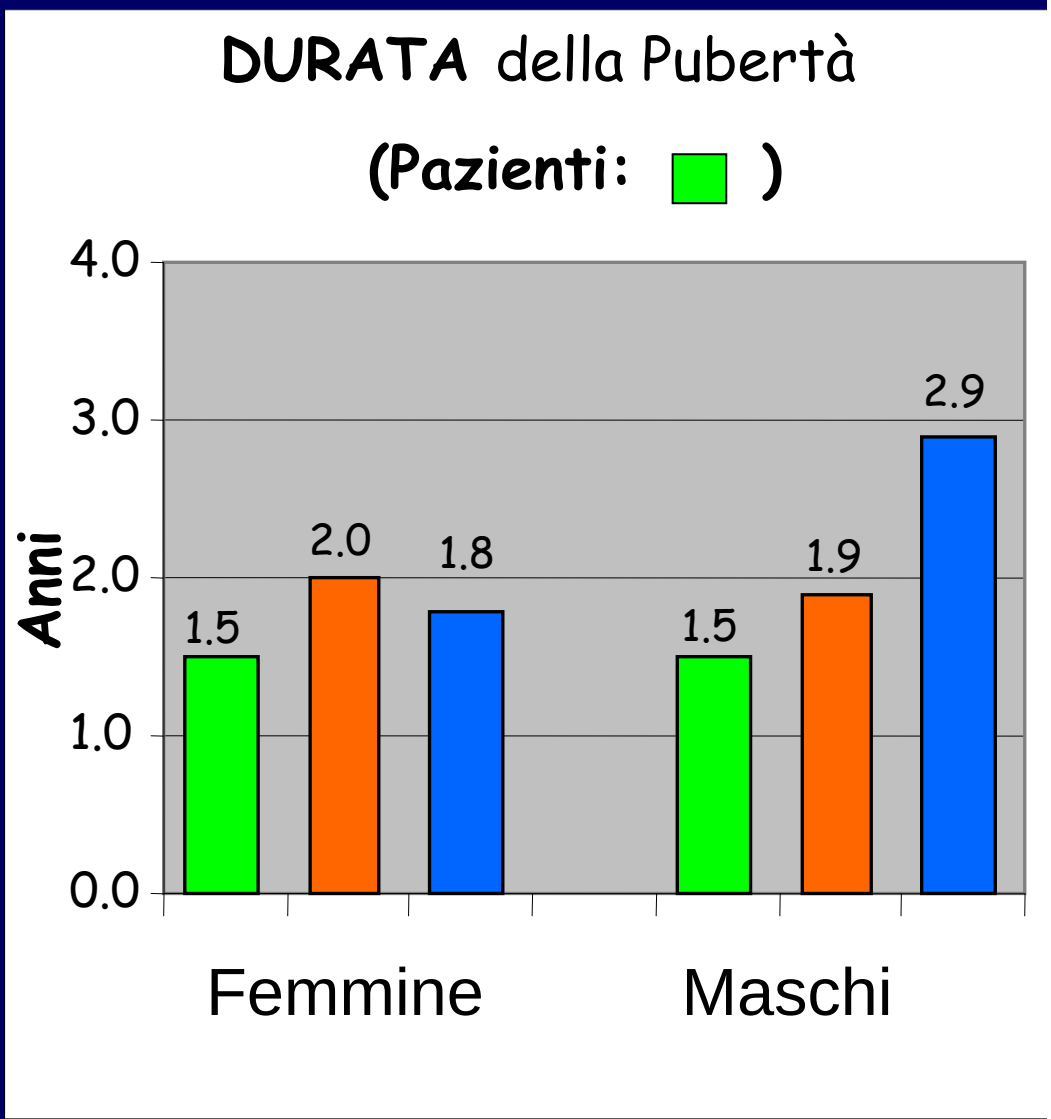
Esibisce Radiografia per età Ossea :

EC= 13 7/12 EO ~ 15.0 anni

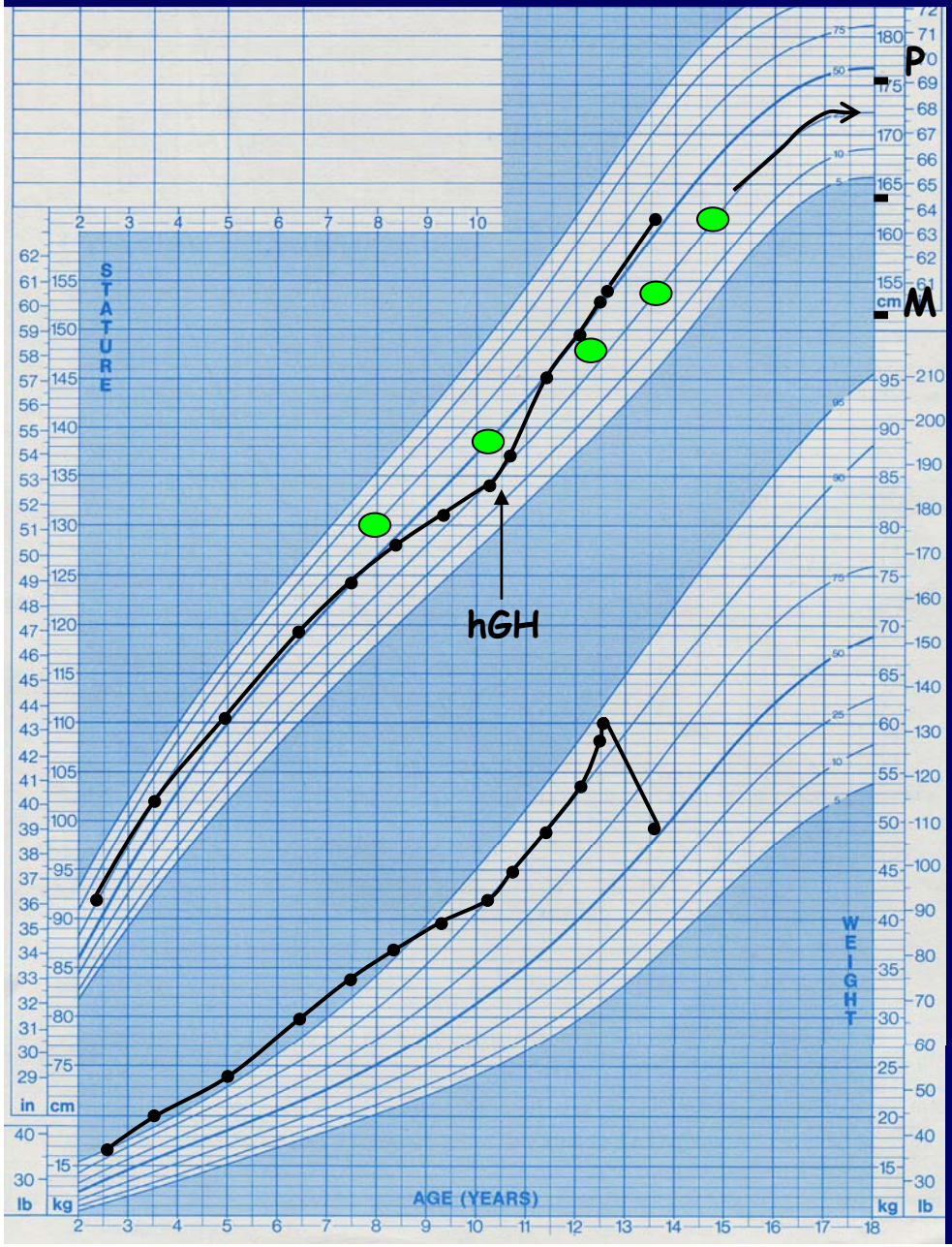
MATURAZIONE PUBERALE IN 134 BAMBINI CON DEFICIT DI GH, TRATTATI CON hGH

(Darendeliler et al. Acta Endocrinol 1990;122:414-16)

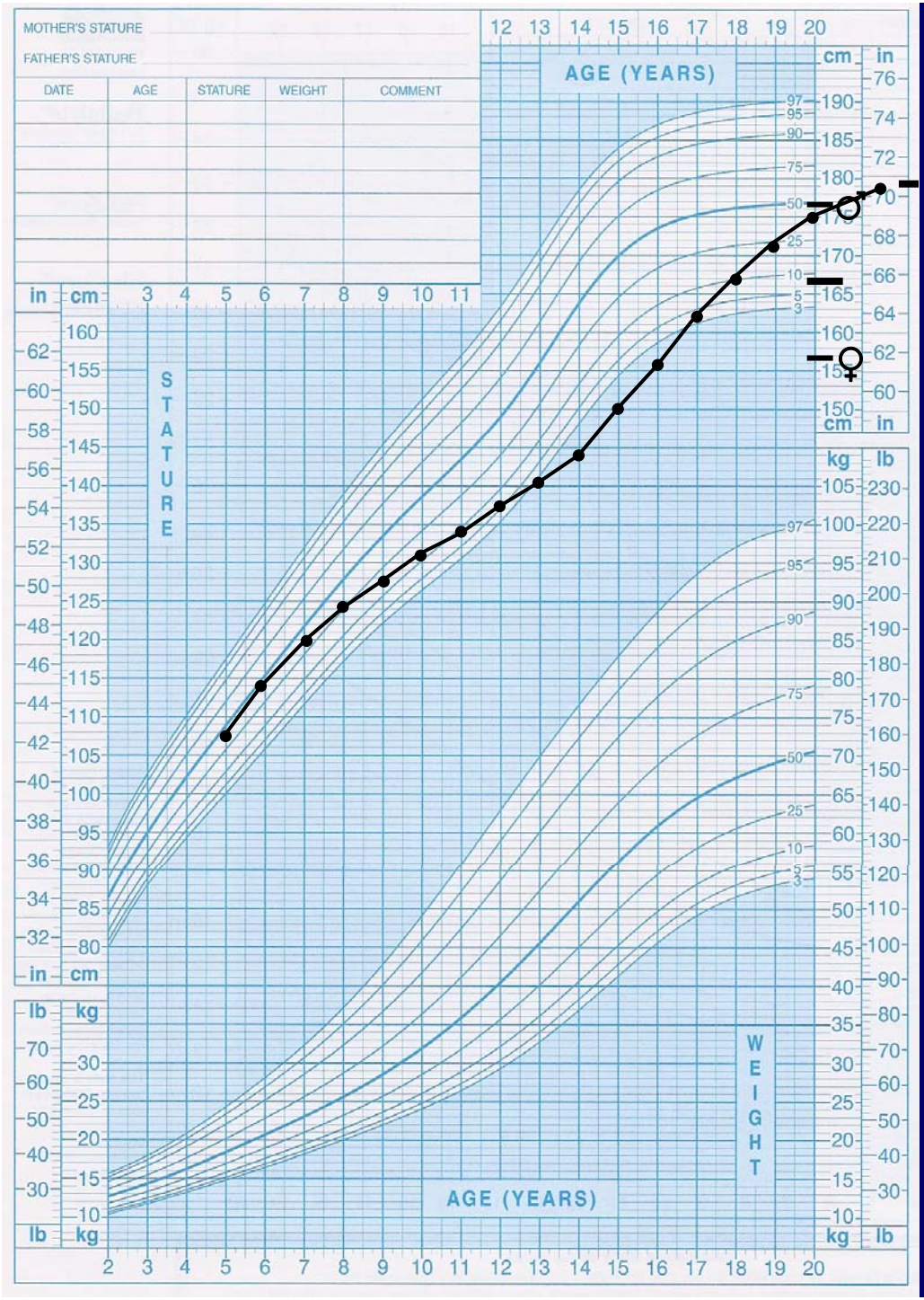




CV : *Ragazzo di $12^{7/12}$ anni con diagnosi di "deficit di GH idiopatico" trattato con hGH per 2 anni, viene dopo 1 anno dalla*



Diagnosi: **Ritardo Costituzionale di Crescita e Sviluppo**



F. T.

Esempio di rallentamento di v.c. "Estrema" in una persona NORMALE

Bassa Statura - Iter Diagnostico

Cosa serve per fare Diagnosi di deficit di GH ?

1) Altezza [illegible] al 5° percentile

Non sempre !

2) Ritardo d[illegible]sea

Non sempre !

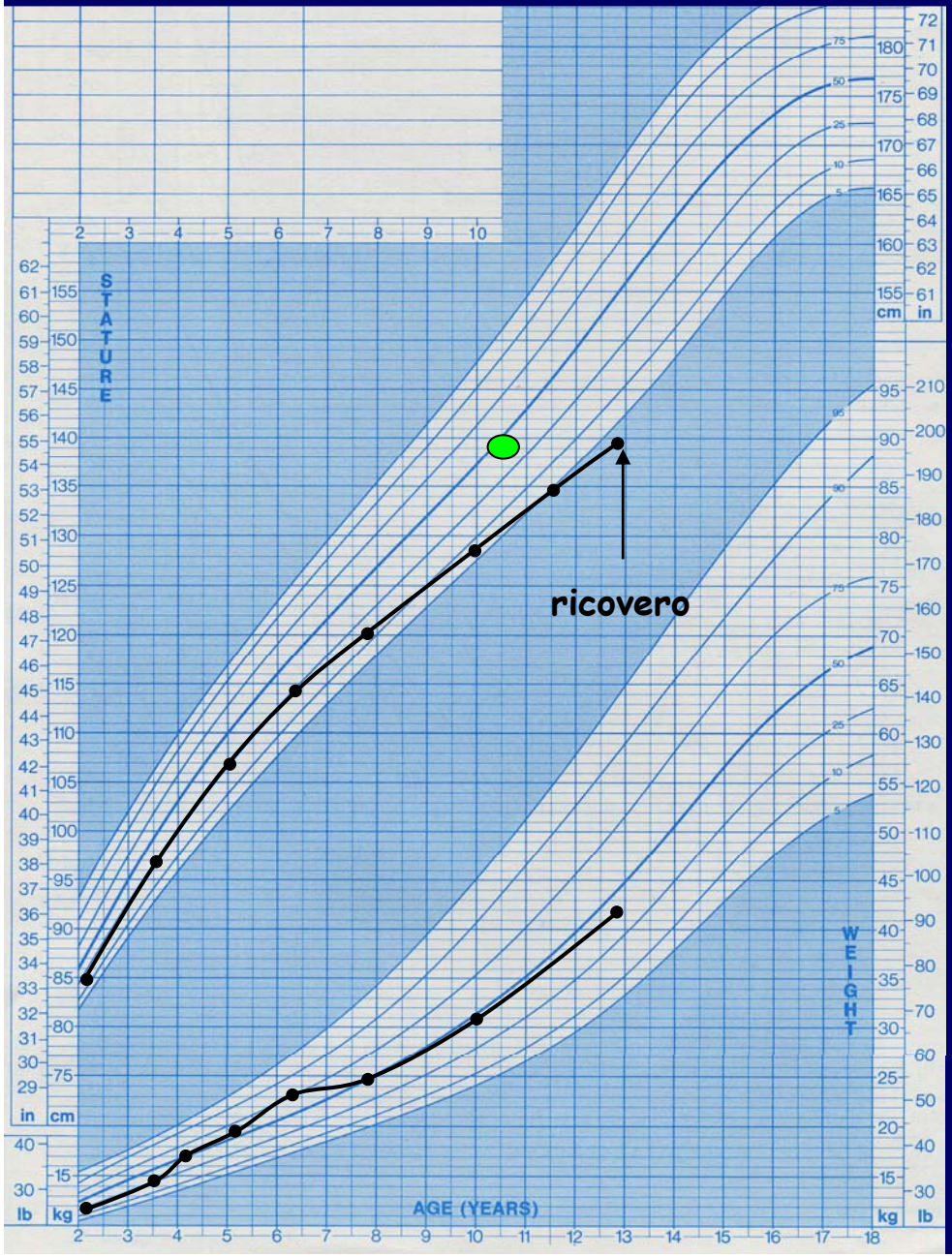
3) Rallentame[illegible] velocità di crescita

Non sempre !

4) Mancata risposta agli test di stimoli per il GH

CASO CLINICO 4

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Problema Attuale:

Tra i 2 e 6-7 anni crescita al 25°

Graduale decelerazione dai 7-13a

Raggiunto sotto il 5° a 12 10/12 anni

Riferito ad un centro di Endo.

Esami eseguiti:

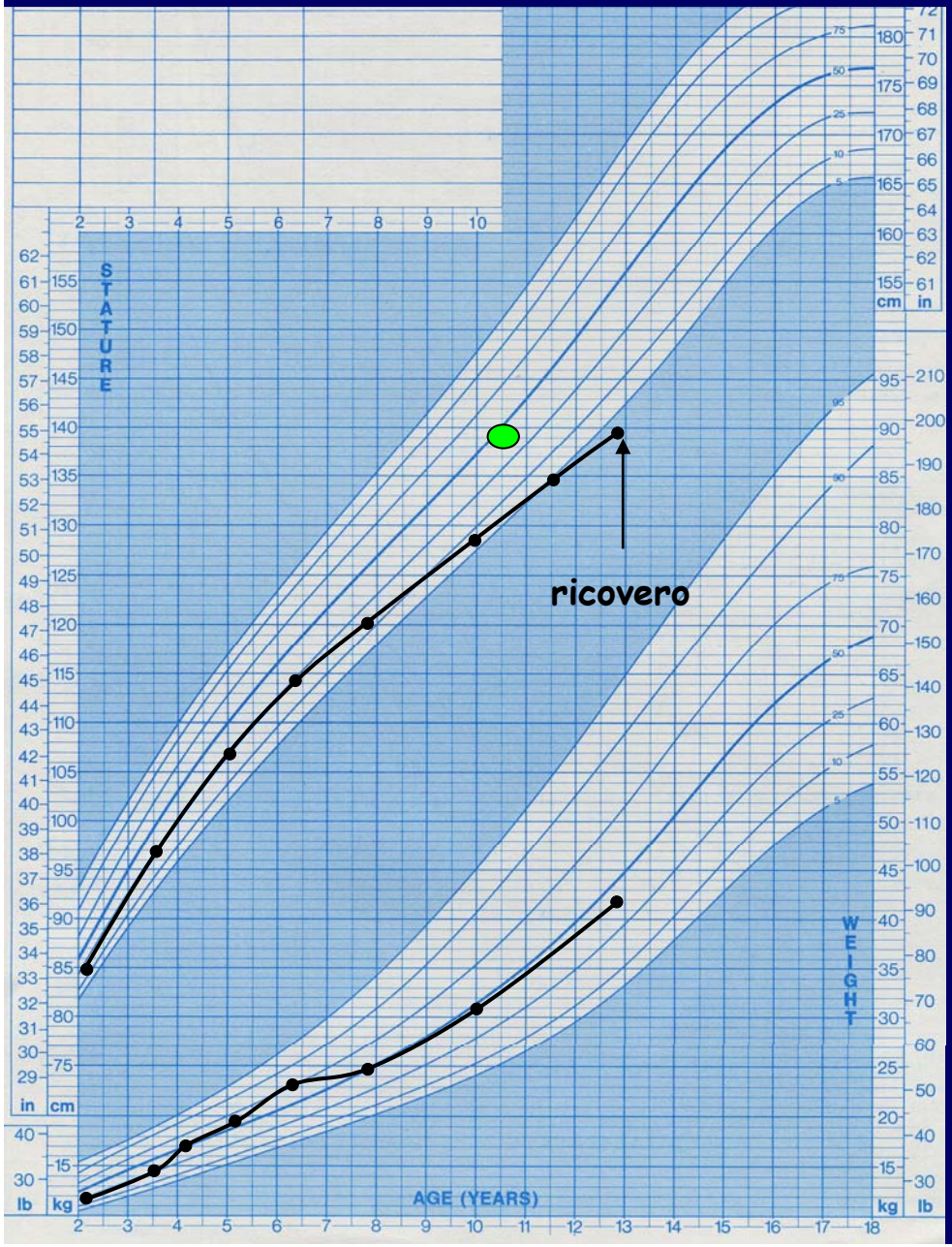
Clonidina : picco 2.2 ng/ml

Arginina : picco 0.3 ng/ml

RMN cerebrale : empty sella parz

Età ossea : ~10.5

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Nascita:

parto vaginale (40 sett)

3500 g

Ittero fisiologico (lampada)

Gravidanza:

Nessun problema

Dieta:

Allattam materno 6 mesi

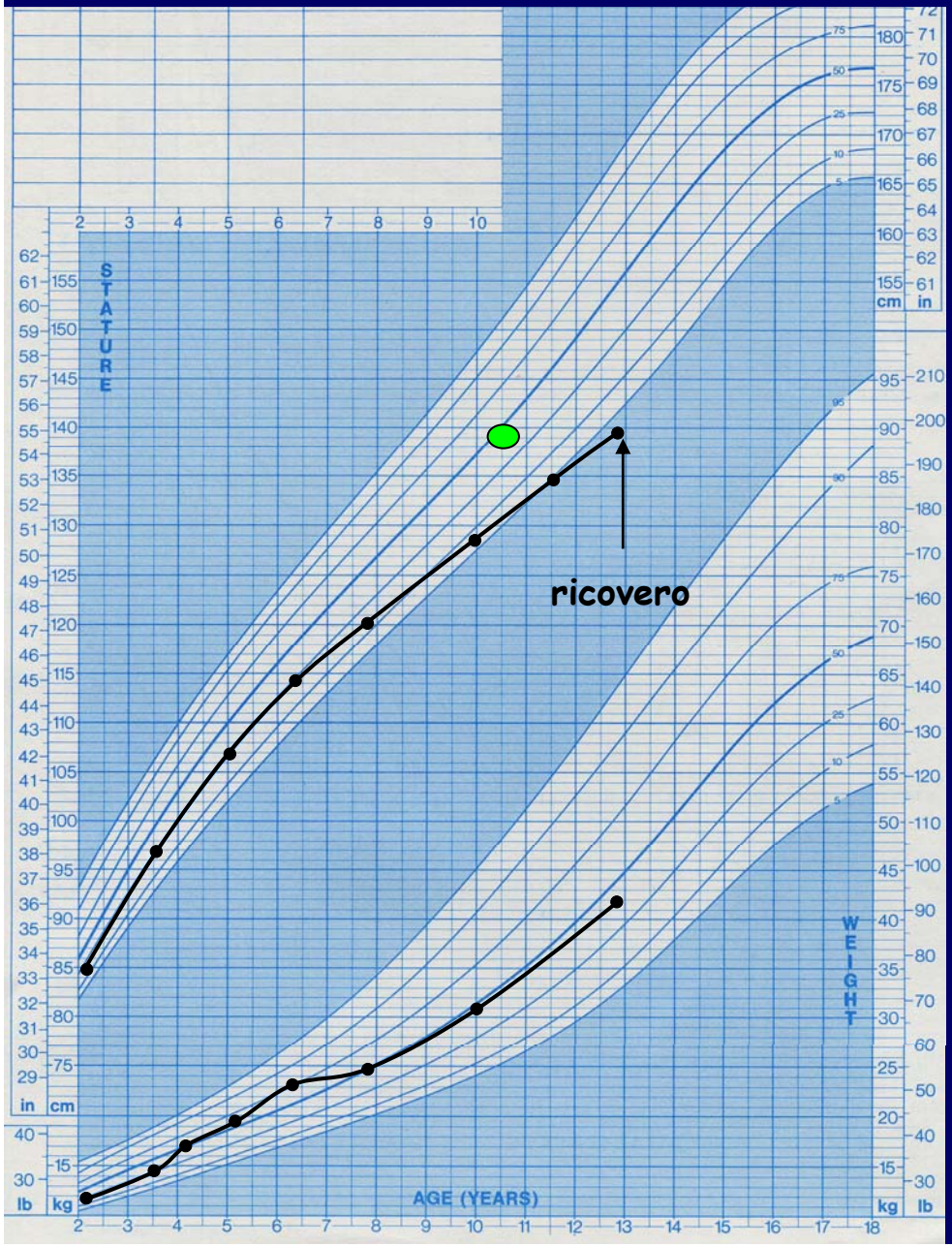
Svezzamento a 6 m s.p.

Attualmente buon appetito + spunt.

Sviluppo PM:

Nella norma

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Revisione dei Sistemi:

Mai lamentato cefalea

Olfatto / udito buoni

Nessun problema polm/card

Buona tolleranza fisica-
non si stanca facilmente

Recente diagnosi di *Celiachia*
(in terapia dietetica)

Peluria pubica iniziata ~ 6 mesi fa

Nessun risveglio notturno

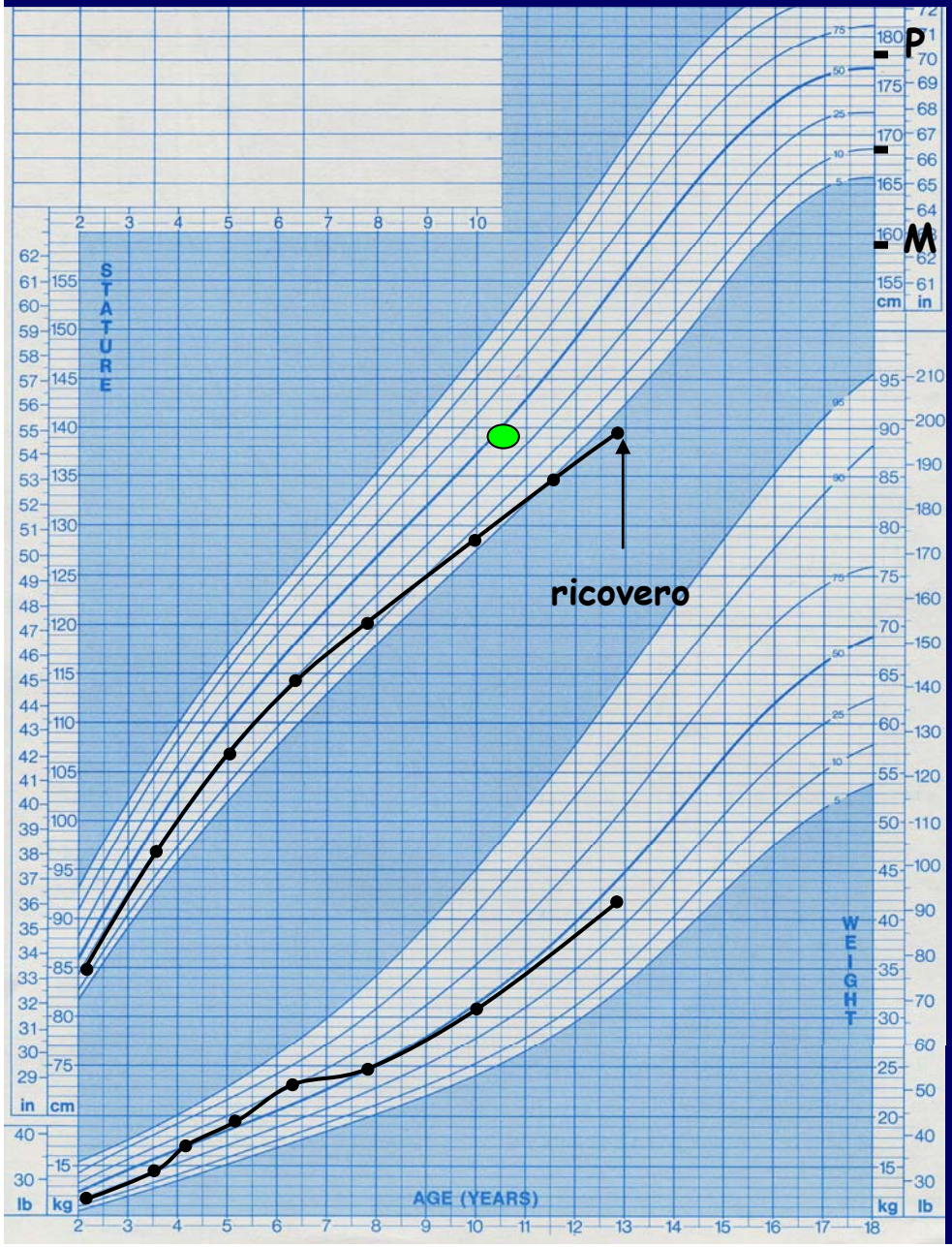
Scuola:

3° media

Ottimo rendimento scolastico

Nessun recente "cambiamento"

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*

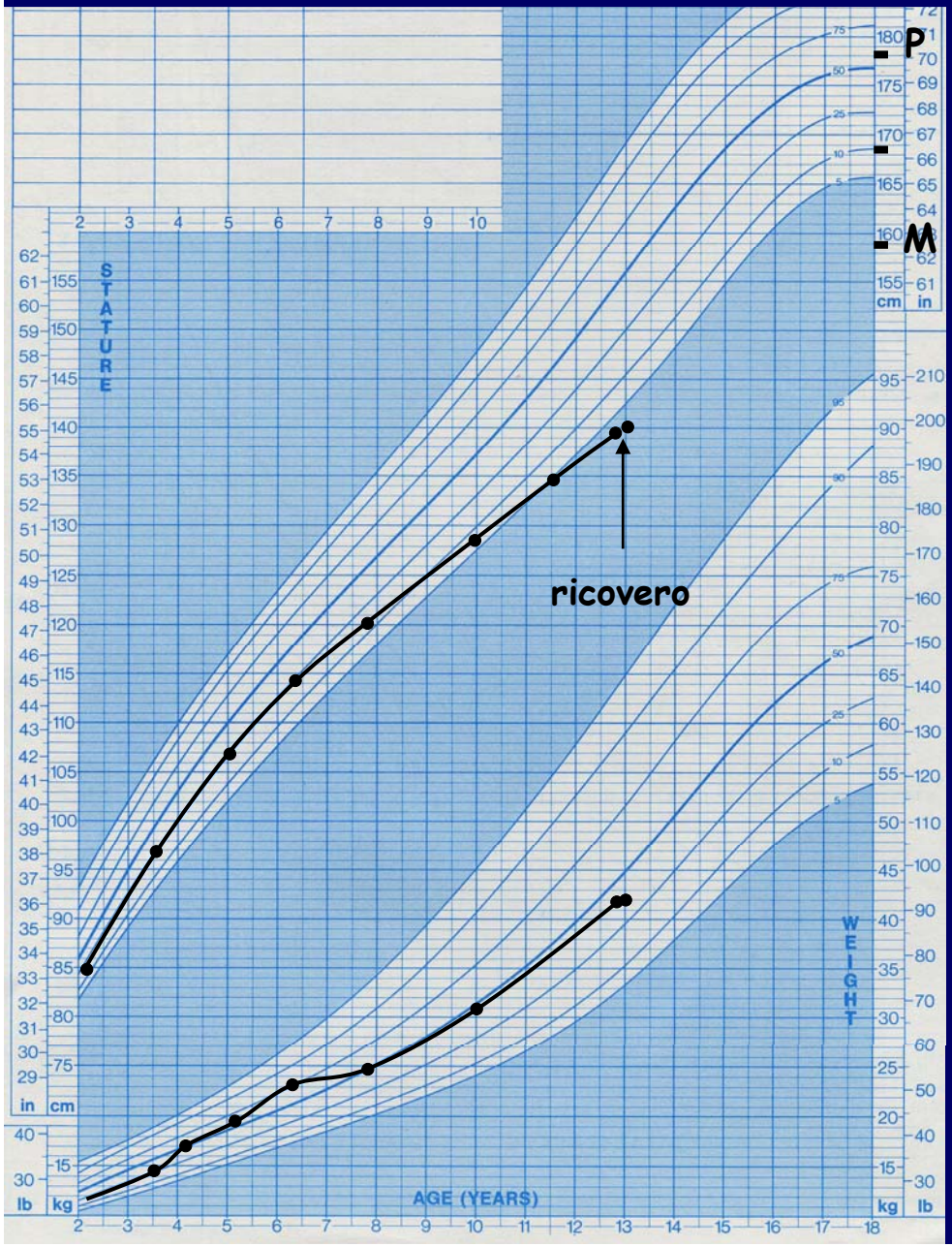


Anamnesi Familiare:

Madre 49 anni; 159.0 cm; M-11 anni
Tiroidite di Hashimoto

Padre 50 anni; 178.0 cm;

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Esame Obiettivo:

Dati auxologici :

Altezza	140.4 cm
Peso	42.0 kg

Segni Vitali :

FC	78/min
PA	110/66 mmHg

Sviluppo Puberale :

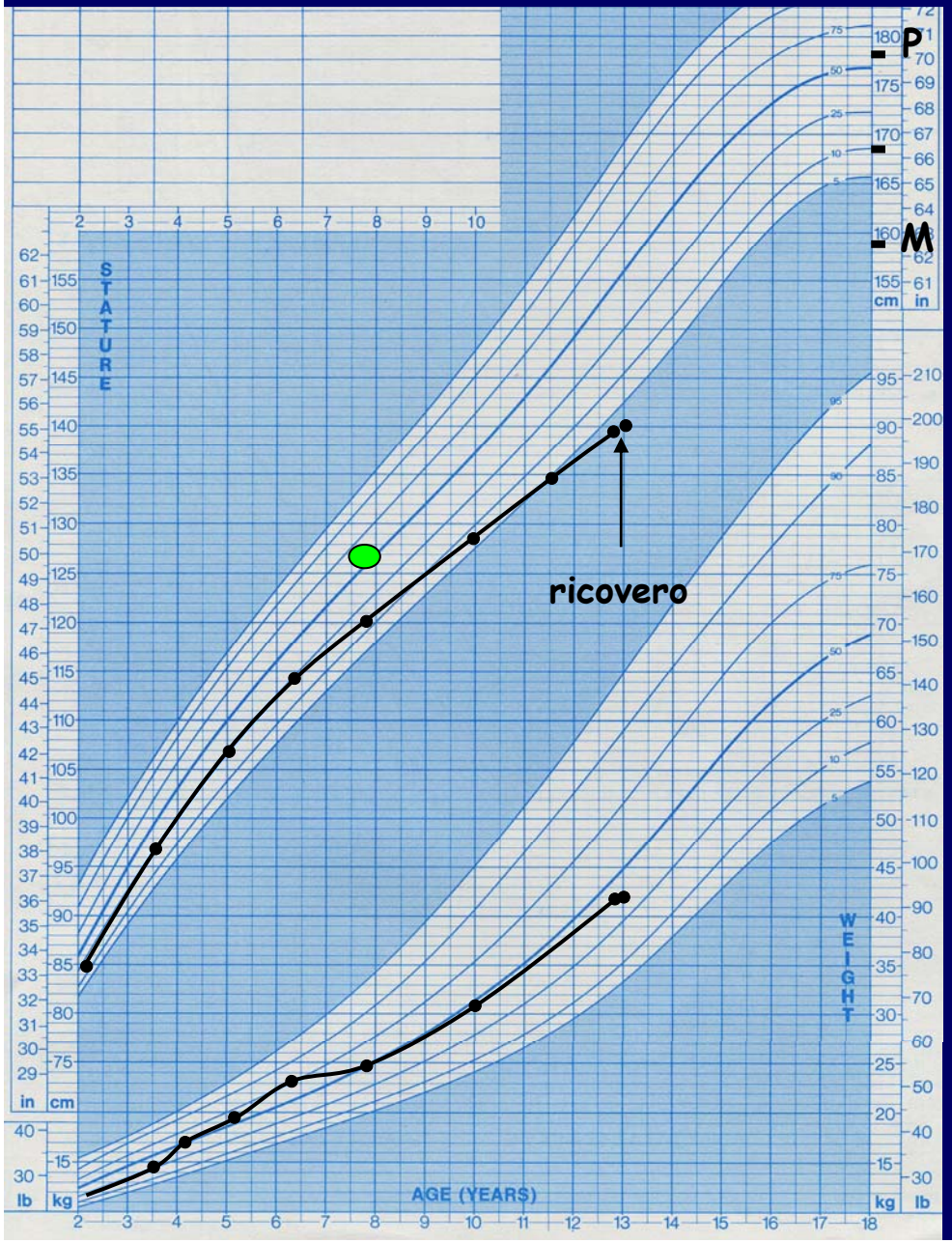
Testicoli	Dx: 25x13 mm; Sx: 24x12 mm
Asta	L = 7.5 cm; diam = 24 mm
Pube	PH-2 (inizio – non ricci)

Sistema Nervoso :

NC	Grossolanamente nella norma
Fondo oc.	Nella norma

Esibisce 1 Radiografia per età Ossea :

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



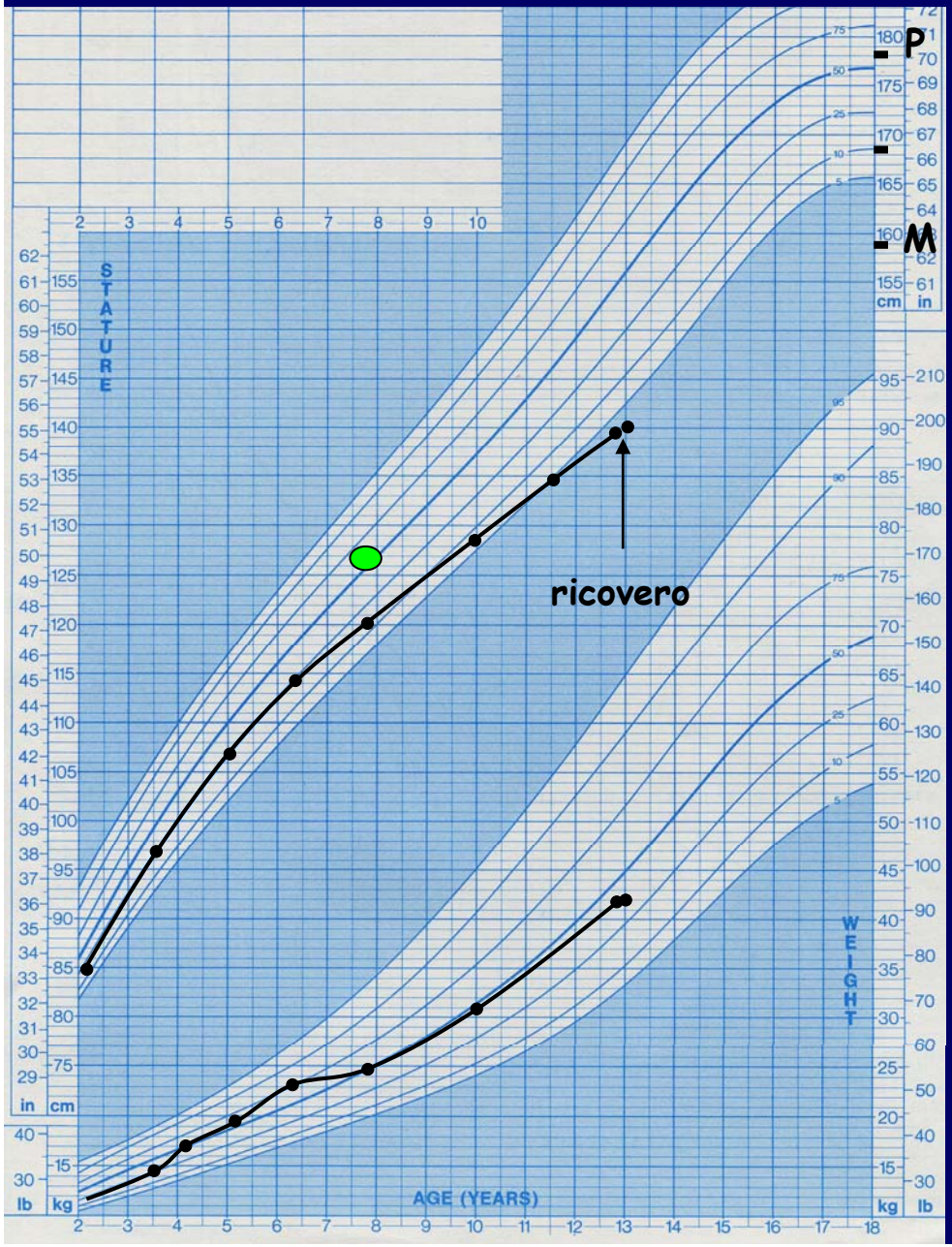
Esibisce 1 Radiografia per età Ossea :

EC= 9 6/12 EO ~ 7.5 - 8 anni

Esibisce Esami tiroidei di 1 mese fa :

TSH	0.95 uUI/ml
fT_4	12.9 pg/ml (vn: 7 -18)
fT_3	3.3 pg/m (vn: 2.0 – 4.25)

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Situazione attuale:

Potenziale per patologia

Nessuna risposta alla Clonidina e Arg	+
Decelerazione della vc dopo una crescita normale	+
Lieve decelerazzione del peso in concomitanza alla decel dell'altezza	-
Diagnosi di "Empty Sella parziale"	±

Conclusioni

Patologia Acquisita { NON-Endocrina / Endocrina

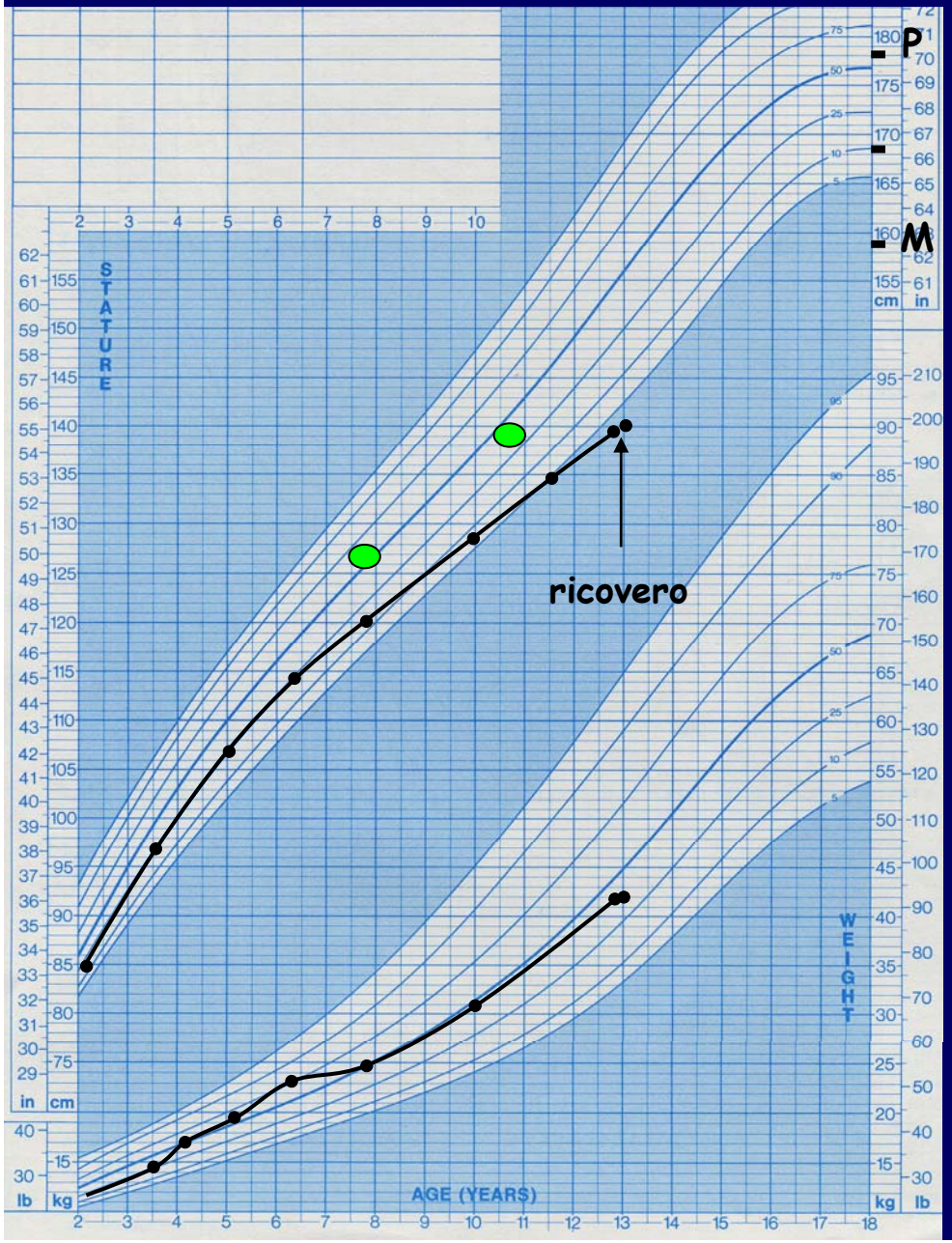
Decelerazione Fisiologica → Ritardo Costituzionale di crescita e sviluppo

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*

RICOVERO per valutazione Ipofisaria

		Basale	Picco	Tempo	Conclusioni
Test al TRH	TSH	2.3	12.2	20′	normale
	Prolattina	7	16	10′	normale
Test al GnRH	LH	0.6	8.9	30′	Inizio pub
	FSH	1.2	3.1	60′	Pre-pub
	Testost	35	51	180′	Inizio pub
Test al PGST	GH	0.1	19.2	270′	normale
	Cortisolo	17	16	300′	normale
GH durante il sonno a 60-90′		8.7	25.2	2 notti consecutive	normale

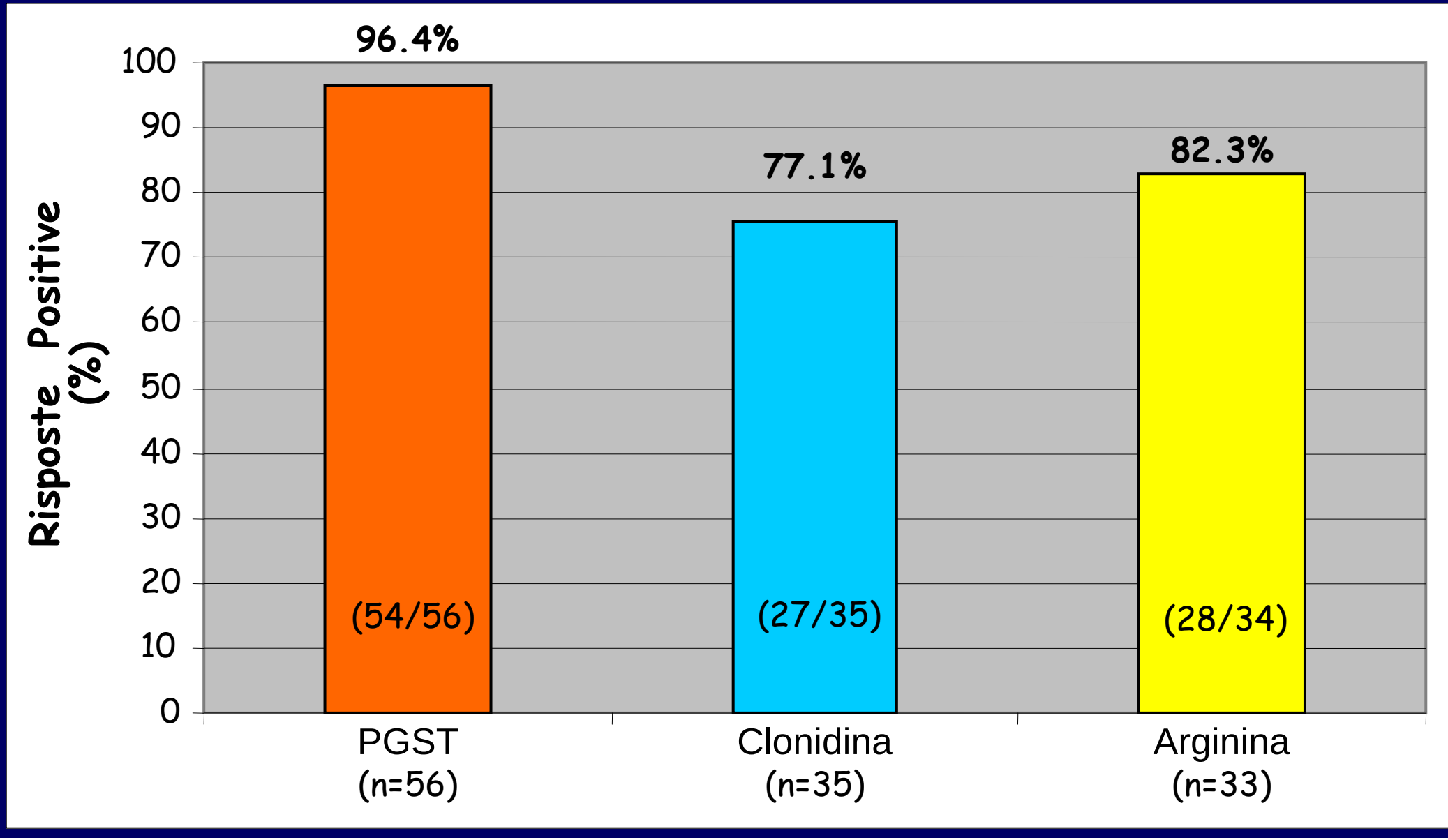
GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



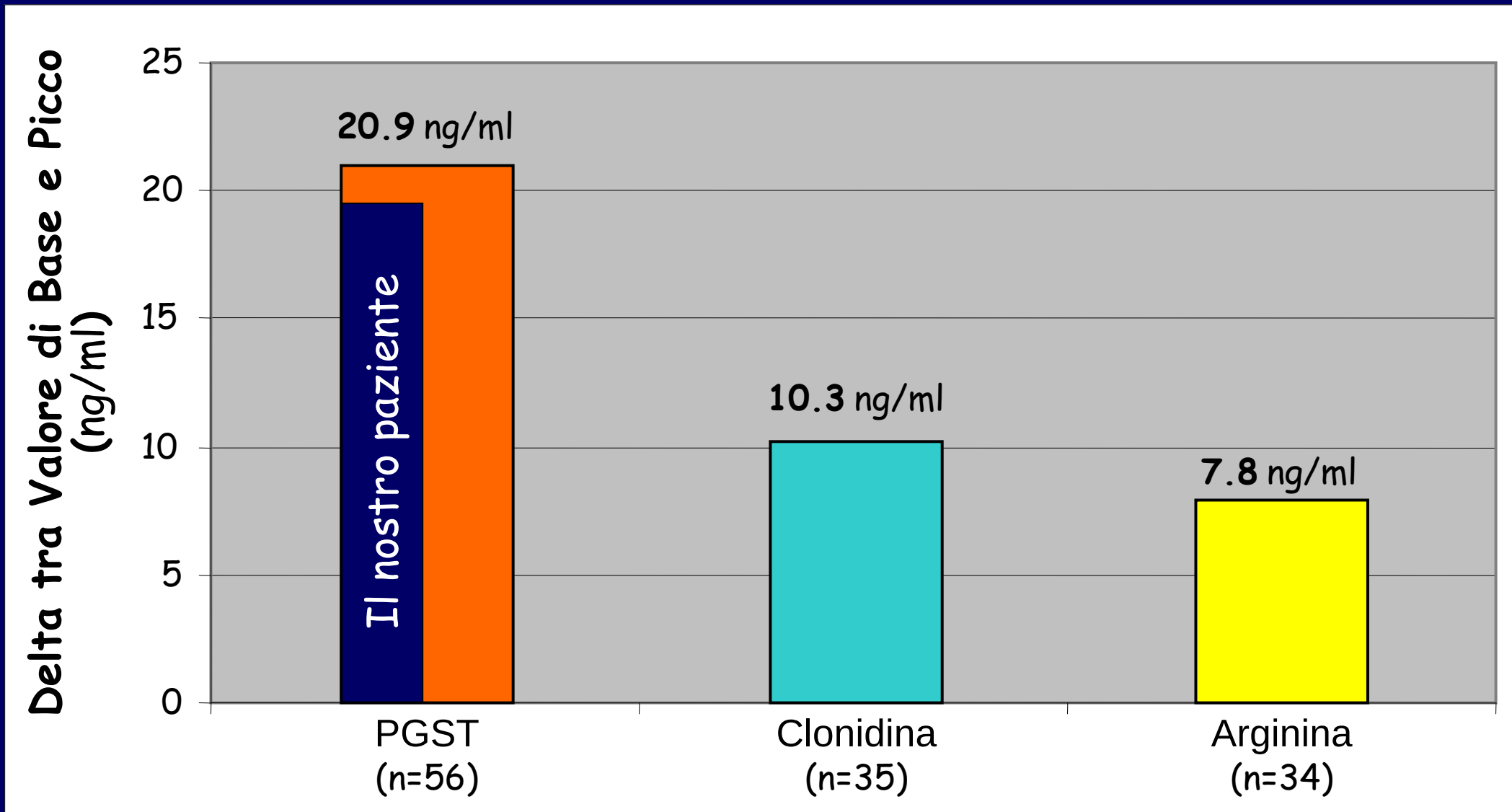
Radiografia nel corso dell'attuale ricovero:

EC= 13 1/12 EO ~ 10.5 - 11 anni

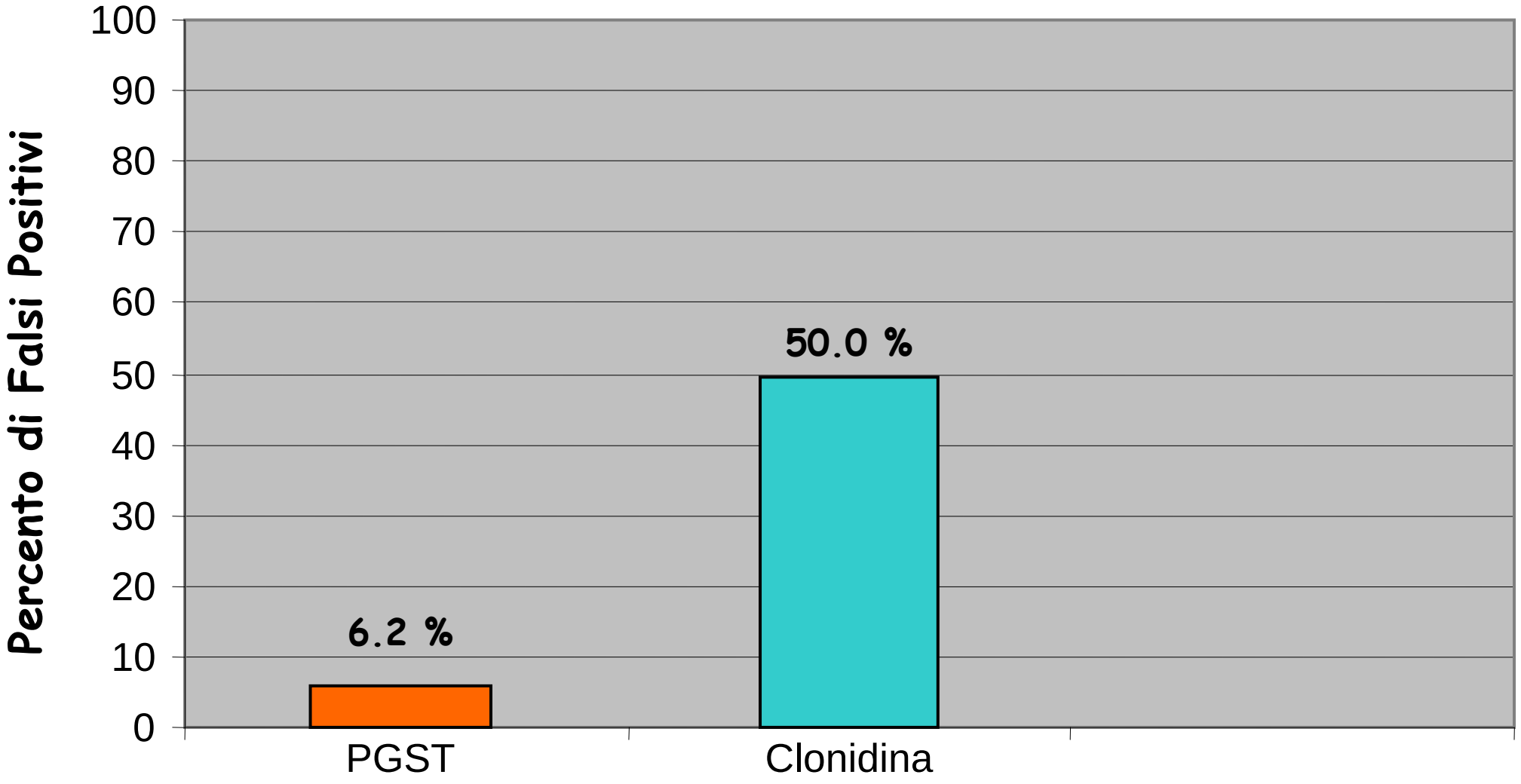
Paragone tra 3 "Tests" nella Secrezione di GH (>10 ng/ml) in Bambini Normali



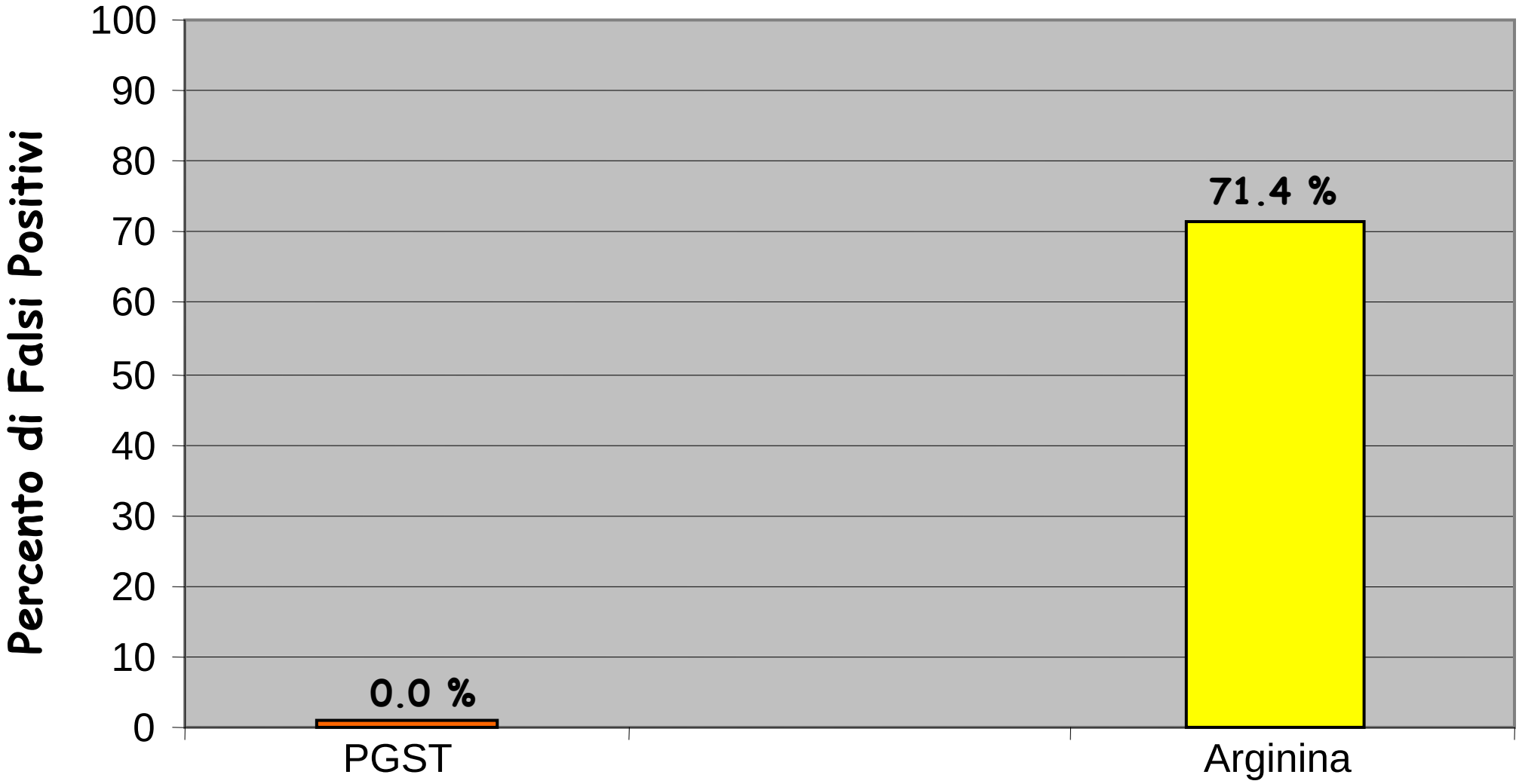
Paragone tra 3 "Tests" nella Secrezione di GH (Delta = Picco - Basale) in Bambini Normali



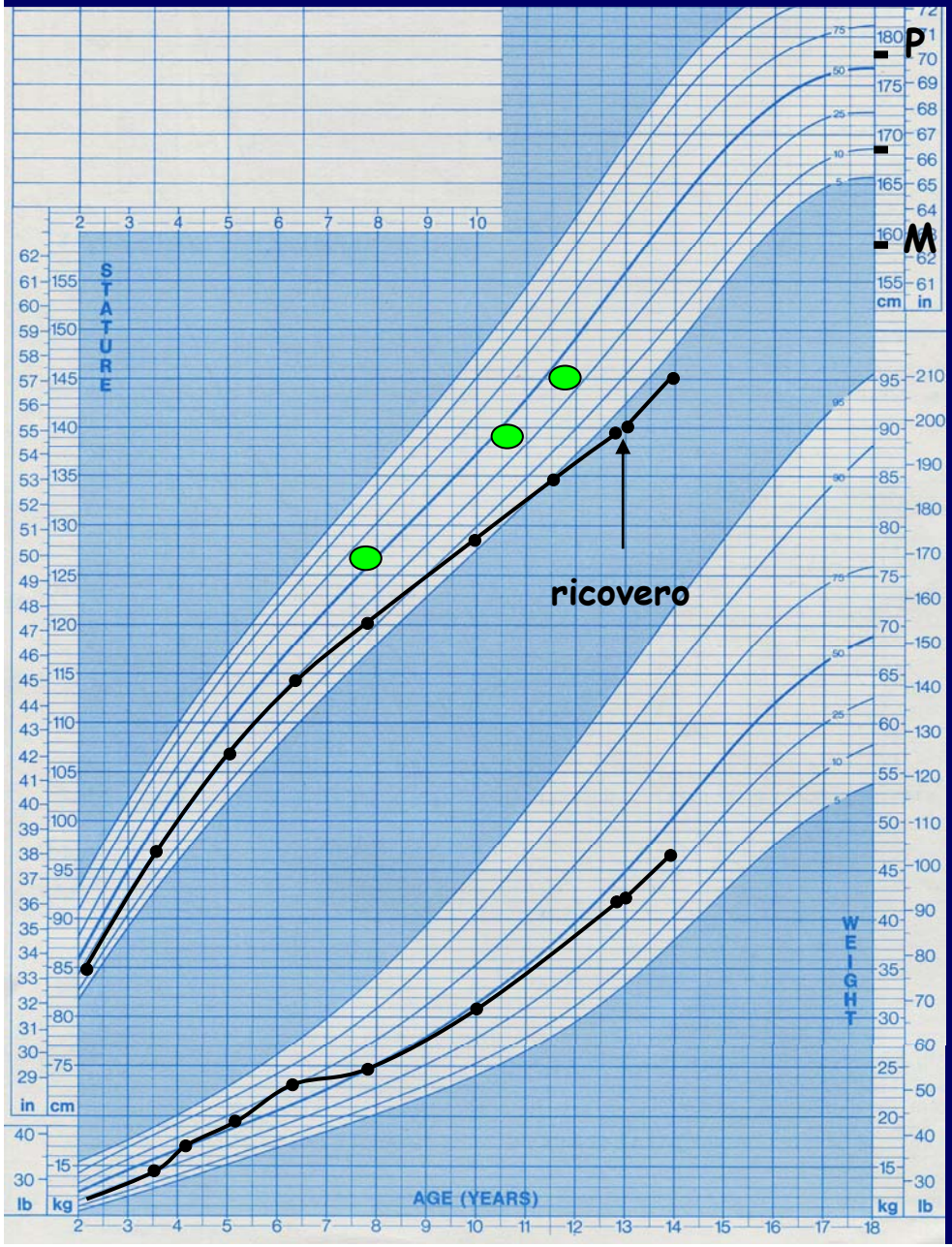
Falsi Positivi (Diagnosi di Deficit di GH) in 16 Bambini Normali Testati con PGST & Clonidina



Falsi Positivi (Diagnosi di Deficit di GH) in 7 Bambini Normali Testati con PGST & Arginina



GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Esame Obiettivo: FOLLOW-UP

Età Cronologica = 14 0/12 anni (Δ = 11 mesi)

Dati auxologici :

Altezza	145.0 cm
Peso	47.0 kg

Segni Vitali :

FC	68/min
PA	110/60 mmHg

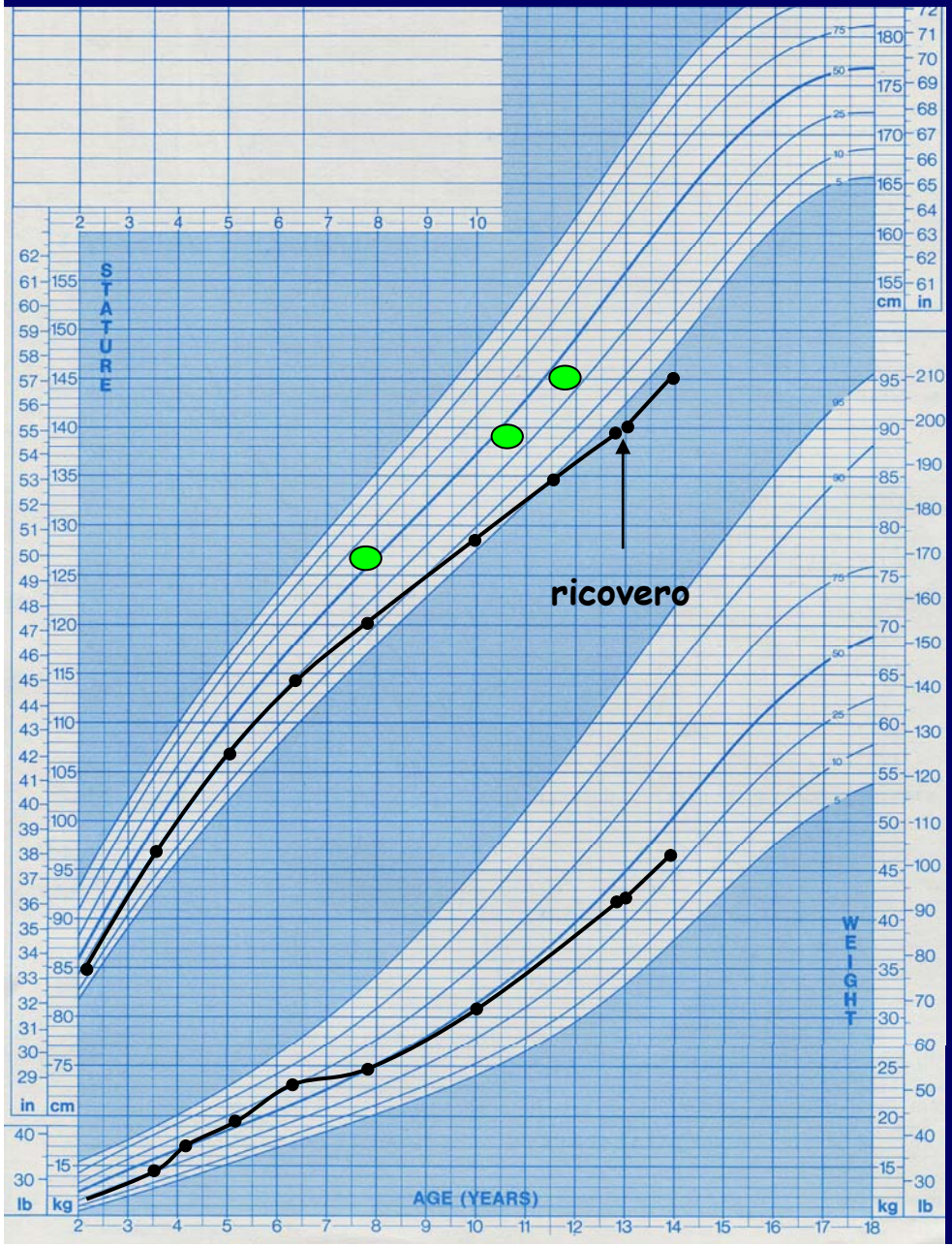
Sviluppo Puberale :

Testicoli Dx: da 25x13 mm; a 36x17
Sx: da 24x12 mm; a 32x16

Esibisce 1 Radiografia per età Ossea :

EC= 14 0/12 EO ~ 11.5 - 12 anni

GDC : *Ragazzo di 13 1/12 anni con recente diagnosi di "deficit di GH" che viene per seconda opinione*



Diagnosi: **Ritardo Costituzionale di Crescita e Sviluppo**

Bassa Statura - Iter Diagnostico

Cosa serve per fare Diagnosi di deficit di GH ?

1) Altezza [illegible] al 5° percentile

Non sempre !

2) Ritardo d[illegible]sea

Non sempre !

3) Rallentame[illegible] velocità di crescita

Non sempre !

4) Mancata [illegible] agli test di stimoli per il GH

Non sempre !

CONCLUSIONI

La maggior parte dei bambini con bassa statura { NON HA deficit di GH

La vasta maggioranza ha { ritardo costituzionale di crescita
bassa statura genetica

Dobbiamo intervenire in questi bambini ?

" Il potenziale di una industria da miliardi inevitabilmente causerà una distorsione nel nostro ragionamento clinico"

I medici NON POSSONO porre rimedio
a tutte le ineguaglianze esistenti
nella nostra società

Non dovrebbero MAI sostenere una terapia
che selettivamente attribuisca una morbidità a
Bambini Poveri

CONCLUSIONI

La maggior parte dei bambini con bassa statura { NON HA deficit di GH

La vasta maggioranza ha { ritardo costituzionale di crescita
bassa statura genetica

Dobbiamo intervenire in questi bambini ?

Dovremmo intervenire come potrebbe fare il nostro collegha ?

Grazie per la vostra attenzione