



Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma



**S. Bernasconi, L. Ghizzoni,
A. Saracino, G. Cremonini**

sbernasconi@ao.pr.it

Colonna Beach 2006

B. Y. Maschio 8 anni e 1 mese

Giunge presso il Centro Auxologico della
Clinica Pediatrica di Parma per la
**comparsa da circa un mese di caratteri
sessuali secondari :**

peluria pubica,

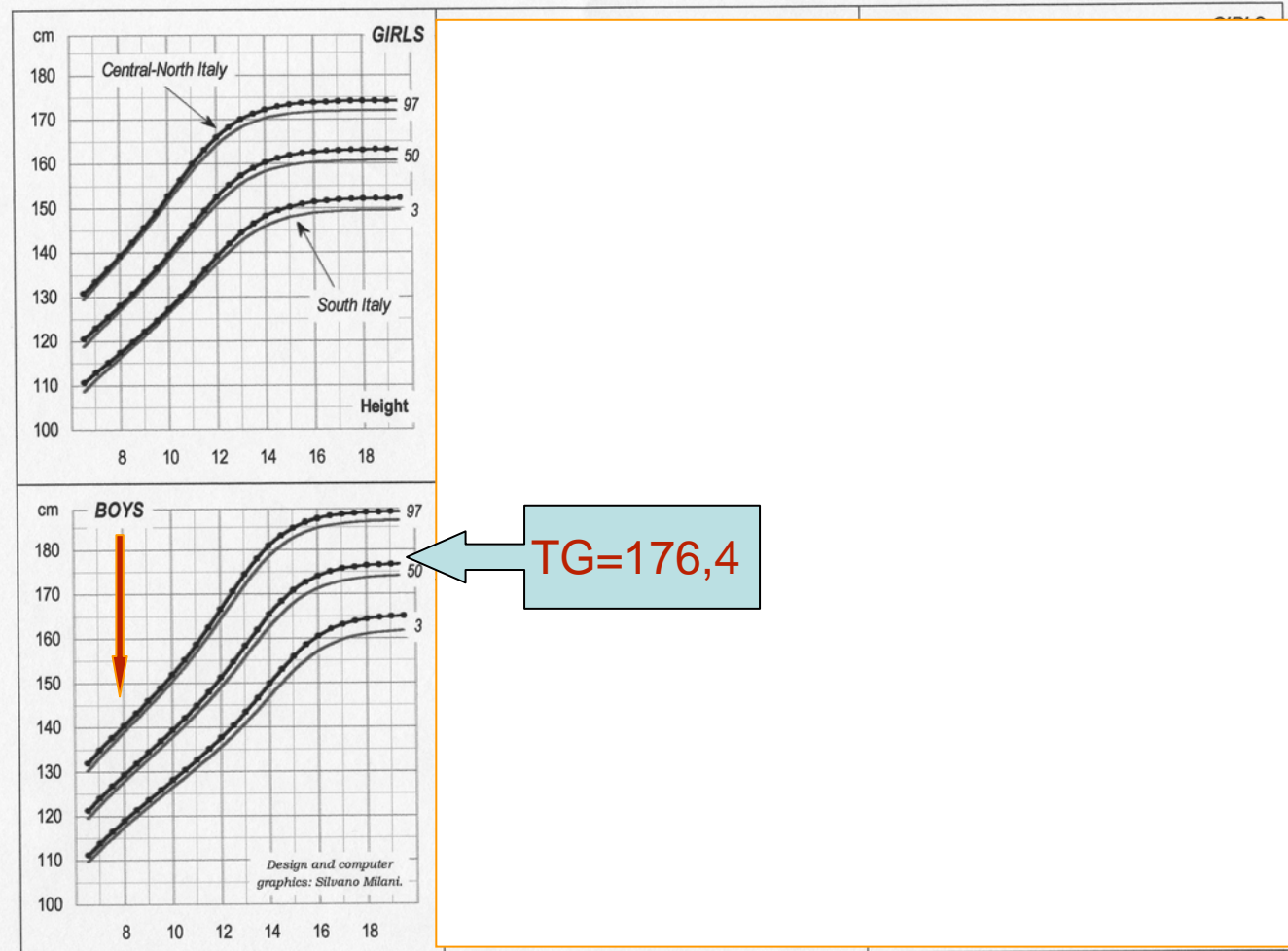
aumento di dimensioni del pene,

sudorazione dall'odore acre.

Esame auxologico

Altezza
145.6 cm

Target
genetico
176.4



Esame auxologico

Età cronologica: 8 anni e
1 mese.

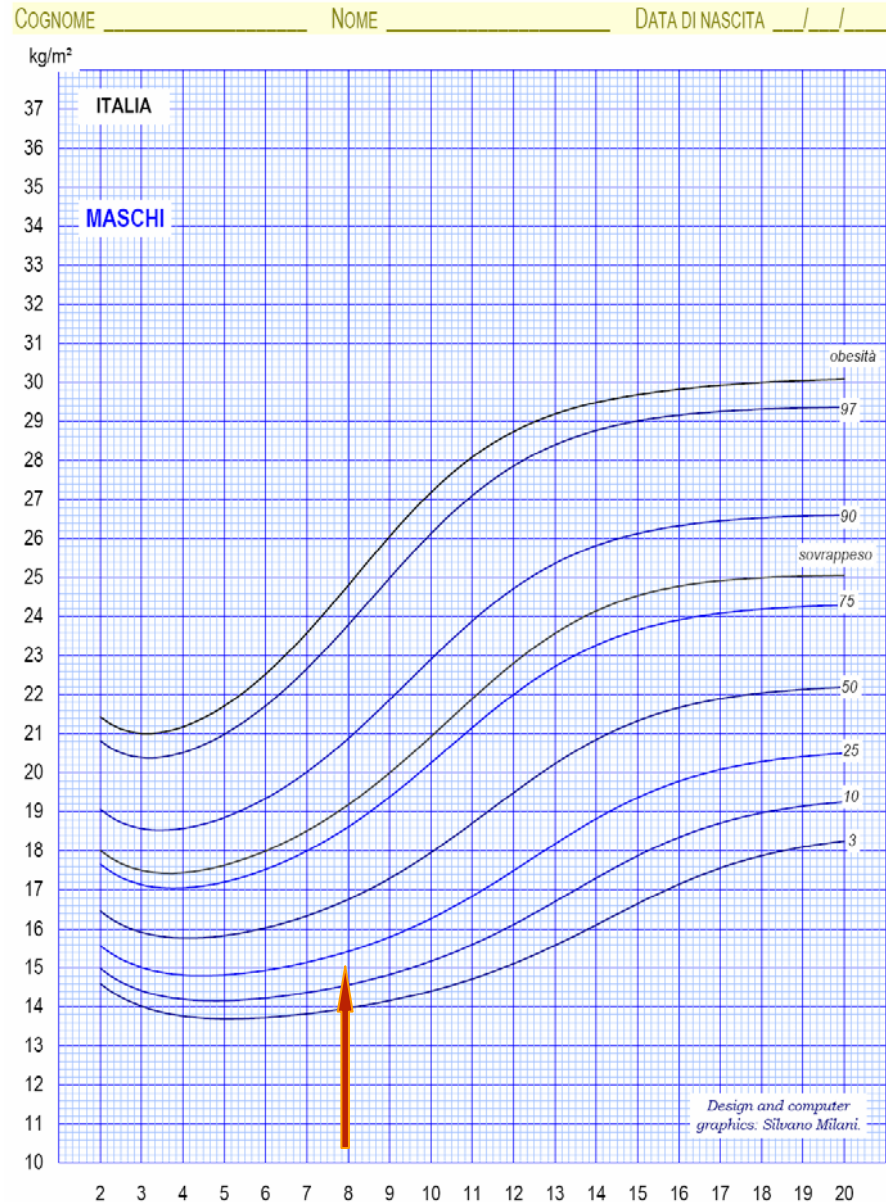
L'età ossea corrisponde
a 13 anni e 6 mesi.

Prognosi di crescita in
base all'età ossea:
166.4 cm. (-10 cm dal
TG)



Esame auxologico

Centili Italiani di riferimento (2-20 anni) per altezza, peso e BMI



**Peso 34.8 kg
(97°perc)**

**BMI=15.3
(25° perc)**

Cacciari E, Milani S, Balsamo A and Directive Councils SIEDP/ISPED for 1995-96 and 2002-03, J Endocrinol Invest, 2006 in press.

Esame auxologico

- **Circonferenza cranica 53 cm (90° perc)**
- **Span 145 cm**



Esame obiettivo

- **Obiettività generale negativa**
- **PA 110/80 mmHg**

Esame obiettivo

- **Stadi puberali secondo Tanner A1 B1 P2**



Grado 1 Prepuberal:



Grado 2:

2



Stadi puberali:

- **Dimensioni del pene:**
lunghezza 7.5 cm (>2 DS)
diametro 2.4 cm



Età (anni)	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14	14-16
Lunghezza pene (cm +/- 2DS)	3.9 +/- 1.8	4.2 +/- 1.6	4.9 +/- 2.0	5.2 +/- 2.6	6.2 +/- 4.0	8.6 +/- 4.8

Ipotesi diagnostica e considerazioni

Ipotesi diagnostica e considerazioni

1. Pubertà precoce

Ipotesi diagnostica e considerazioni

1. Pubertà precoce
2. Evoluzione molto rapida o dato anamnestico inattendibile?

Ipotesi diagnostica e considerazioni

1. Pubertà precoce
2. Evoluzione molto rapida o dato anamnestico inattendibile?
3. Sviluppo puberale disarmonico?

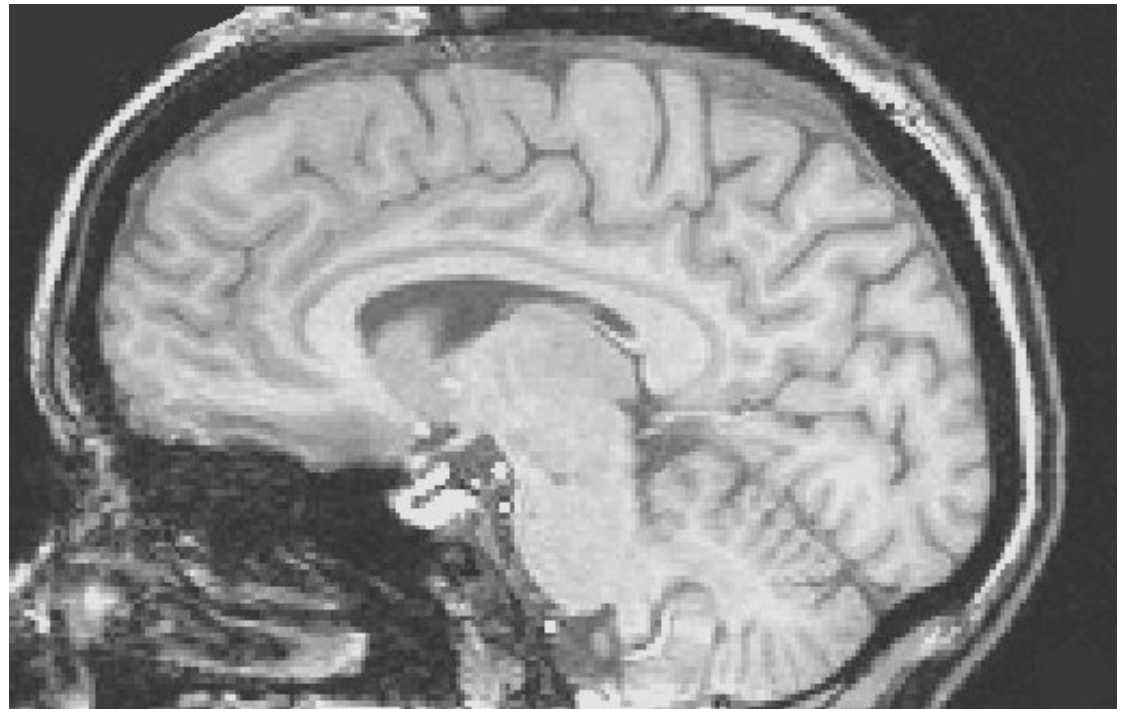
Ipotesi diagnostica: **pubertà precoce**

- **di tipo centrale, vera (GnRH-dipendente)**
 - di tipo familiare
 - secondaria ad alterazioni del SNC
 - idiopatica

Anamnesi:

- **Anamnesi familiare mirata: negativa per pubertà precoce e alterazioni dello sviluppo puberale in genitori, avi materni e paterni.**
- **Anamnesi clinica remota: nulla di rilevante.**

**RMN encefalo
e ipofisi: nella
norma.**



Ipotesi diagnostica: **pubertà precoce**

- **di tipo centrale, vera (GnRH-dipendente)**
di tipo familiare,
secondaria ad alterazioni del SNC
idiopatica
- **di tipo periferico (GnRH-indipendente)**

GnRH test:

tempo	0'	15'	30'	45'	60'	90'	
LH	<0.10	3.16	3.87	3.63	2.19	2.13	mU/ml
FSH	0.22	0.53	0.72	0.86	0.89	0.89	mU/ml

GnRH test:

tempo	0'	15'	30'	45'	60'	90'	
LH	<0.10	3.16	3.87	3.63	2.19	2.13	mU/ml
FSH	0.22	0.53	0.72	0.86	0.89	0.89	mU/ml

Valori indicanti il viraggio da prepubertà a pubertà;
FSH/LH < 1, invertito, a favore dell' LH.

Valori di FSH ed LH durante GnRH test:

Età (anni)	Picco FSH	Picco LH
1-3	4.3 (2.3-6.9)	3.6 (1.4-6.0)
4-9	3.0 (1.5-6.1)	2.6 (0.9-4.8)
10-13	3.1 (1.6-6.9)	3.4 (1.3-7.0)
11-15	3.0 (1.2-5.5)	6.9 (1.8-12)
13-18	3.5 (1.2-6.1)	10 (5.5-15)

Nostro paziente

tempo	30'	60'
LH	3.87	
FSH		0.89

*“Functional Endocrinologic Diagnostics
in Children and Adolescents”
(Michael B. Ranke)*

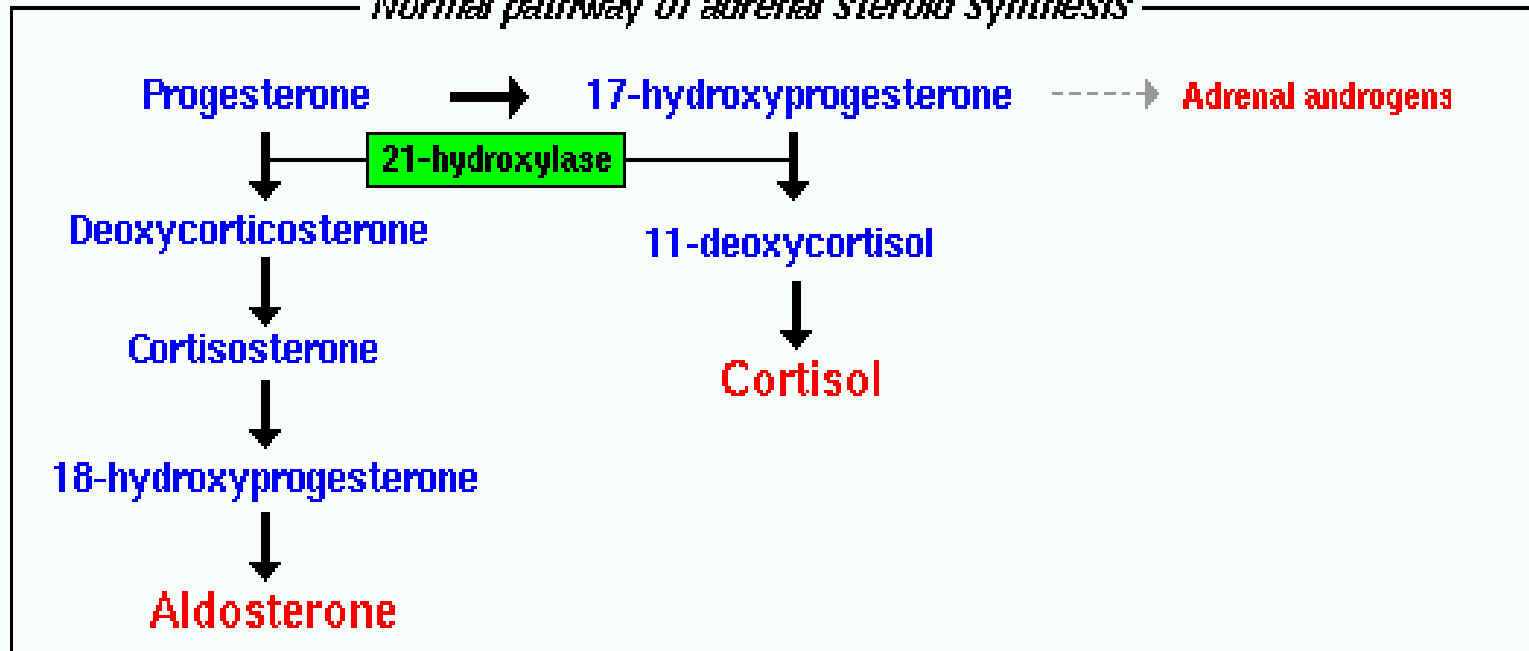
Esami ematochimici:

testosterone totale	9.91	(9.4-33)	nmol/l
17-OHP	74.27	(0.3-2.1)	ng/ml

Considerazioni ed ipotesi diagnostica

1. Che significato può avere il 17OHP elevato ?

Normal pathway of adrenal steroid synthesis



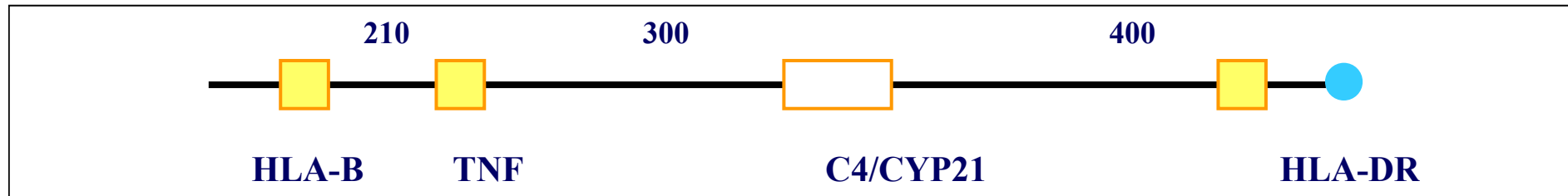
21-hydroxylase deficiency (absolute)



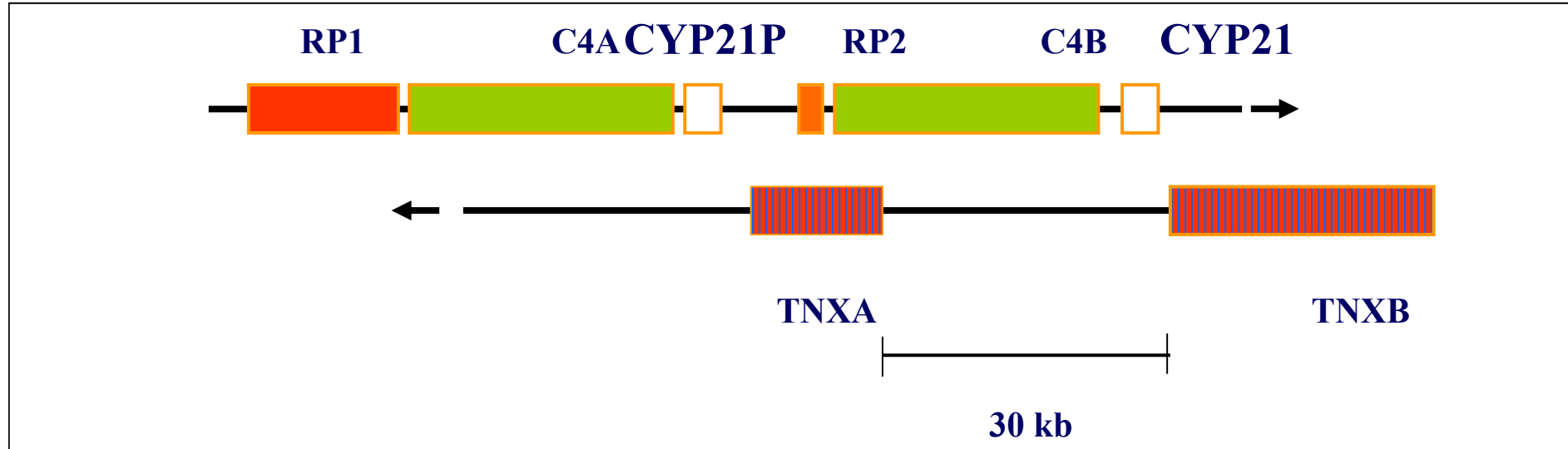
I valori di 17-OHP pongono il sospetto di
SINDROME SURRENO-GENITALE
 per cui viene eseguito **ACTH test**:

<i>tempi</i>	-30'	0	60'	120'	
cortisolo	8.32	8.60	9.11	7.39	µg/dl
17-OHP	164	143	244	256	ng/ml
Δ₄-androstenedione	8.81	7.83	8.86	8.31	ng/ml
DHEA-S	191	186	185	211	µg/dl
testosterone	11.6			15.2	nmol/l

A. Location of the CYP21 genes within the HLA major histocompatibility complex on chromosome 6p21.3



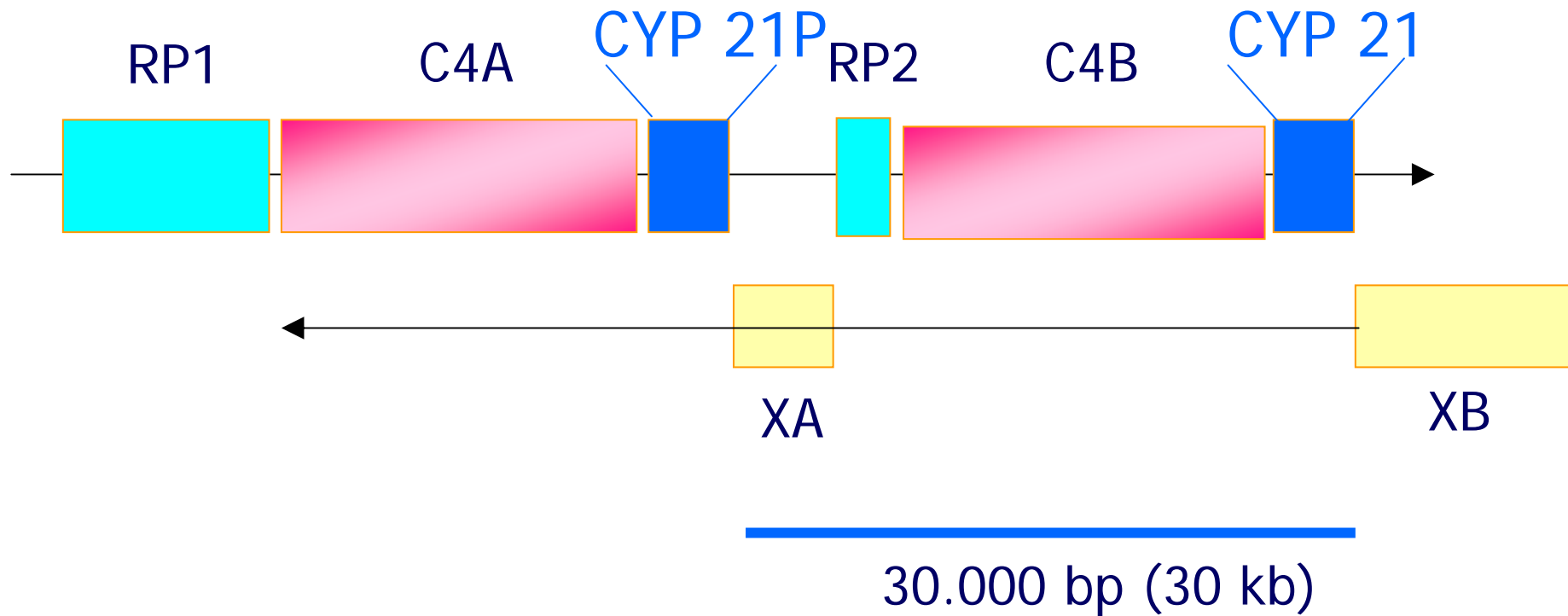
B. Map of the genetic region around the CYP21 gene



White and Speiser, JCEM 2000

DEFICIT DI 21 α -IDROSSILASI

REGIONE CROMOSOMIALE 6p21.3



Genotype

Deletion

Arg 356 Trp

Gln 318 stop

Leu 307 ins T

Cluster E6

Intron-2 splice

Ile 172 Asn

Pro 30 Leu

Val 281 Leu



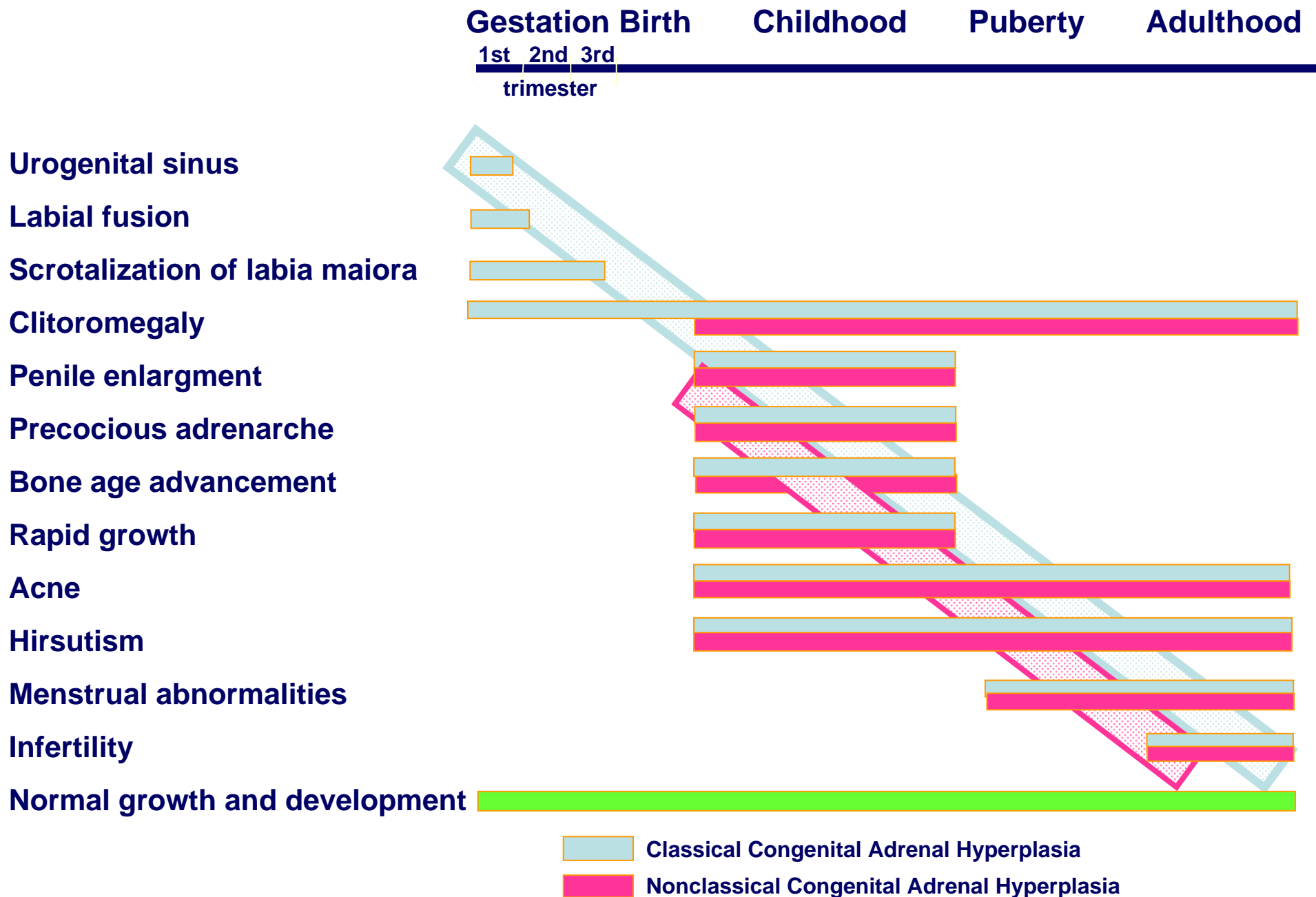
Phenotype

Salt Waisting

Simple Virilizing

Non-classic

Normal

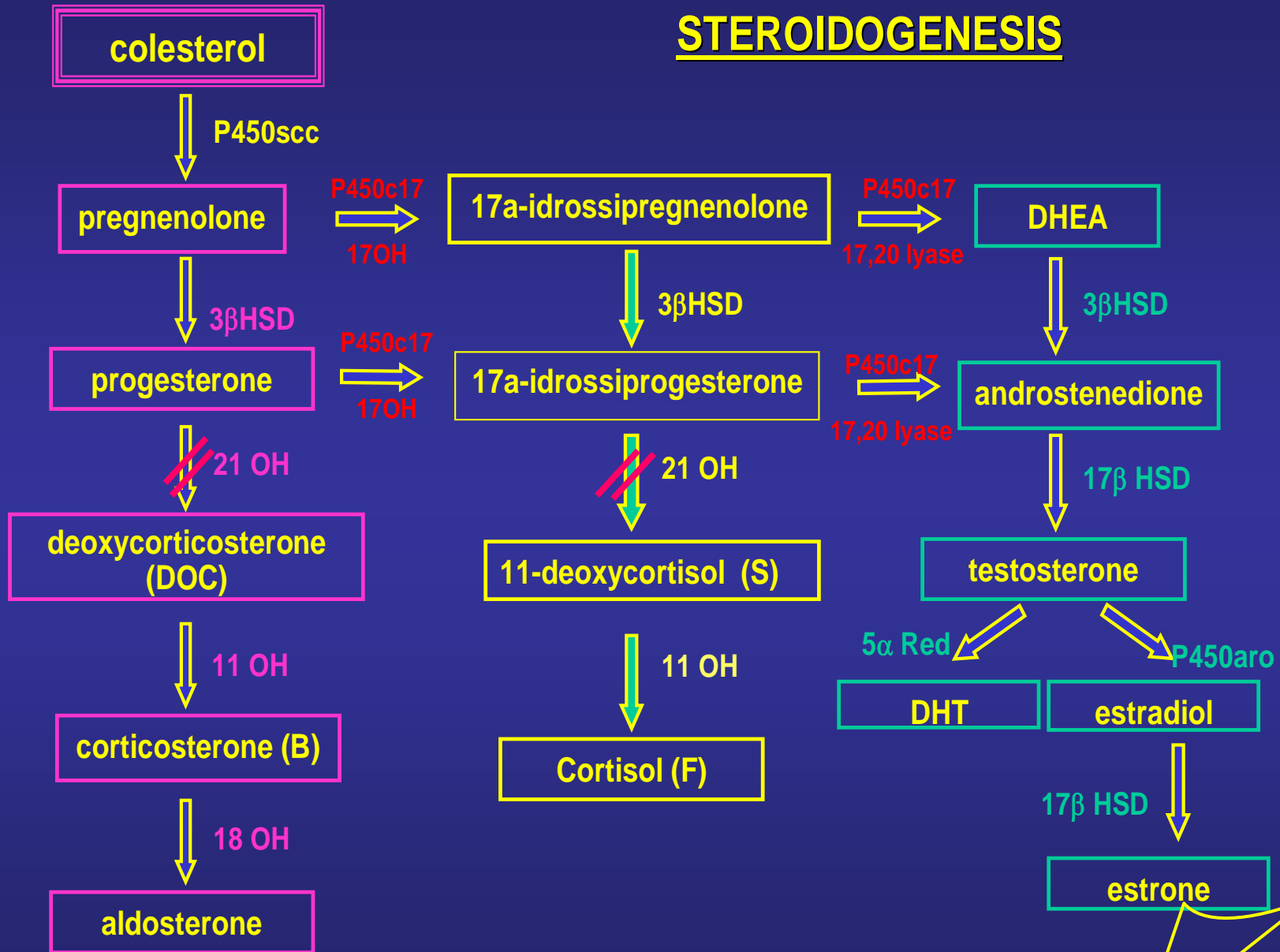


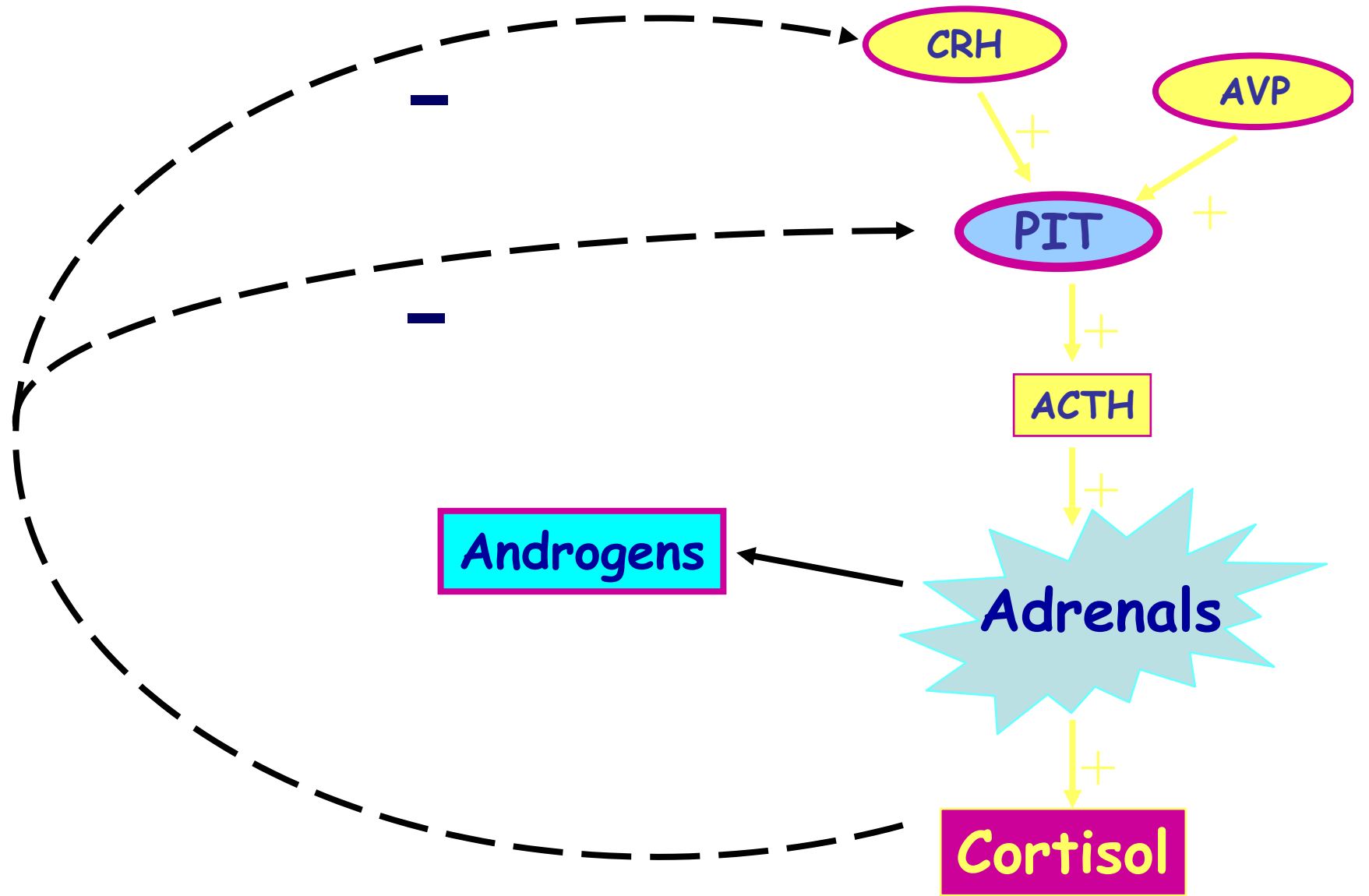
Allo scopo di studiare il difetto genico alla base della sindrome del bambino e le sue modalità di trasmissione sono stati eseguiti **prelievo del DNA del bambino e dei genitori per cercare la mutazione responsabile e ACTH test in entrambi i genitori**. L'ACTH test ha mostrato normale funzione surrenalica nei genitori, l'esame del DNA è tuttora in corso.

TERAPIA

- Quale terapia inizieresti?

STEROIDOGENESIS





Follow-up

Posta la diagnosi di

DEFICIT DI 21-IDROSSILASI intraprendiamo terapia

con **IDROCORTISONE**, al dosaggio di 20 mg/die

(16.9 mg/m²) (5 mg al mattino, 5 mg al pomeriggio e

10 mg la sera), dopo 3 mesi viene aumentato a

25 mg/die (10+5+10) e dopo 6 mesi a 30 mg/die

Terapia

- Nel trattamento è considerato di prima scelta l'**Idrocortisone** alla posologia di **10-15** mg/m²/die (fino a **25-30** mg/m²/die) ripartito in 3 somministrazioni quotidiane.
- Queste dosi eccedono la fisiologica secrezione di cortisolo da parte di surreni di bambini ed adolescenti sani (6-7 mg/m²/die) ma risultano indispensabili per sopprimere adeguatamente la produzione di androgeni surrenalici e per prevenire le crisi di iposurrenalismo.
- Nelle forme salt wasting il trattamento prevede inoltre l'aggiunta di **Fludrocortisone** al dosaggio di **0.05-0.3** mg/die e del supplemento di **NaCl** (**1-3** gr/die, **17-51** mEq/die)

Trattamento in età postpuberale

- **Prednisolone:** 2-4 mg/m²/die in due somministrazioni quotidiane.
- **Desametasone:** 0.25-0.375 mg/m²/die in una unica somministrazione quotidiana.

Follow-up

A distanza di **12 mesi** vengono eseguiti un ulteriore controllo clinico e dosaggi ormonali.

- **Stadi puberali secondo Tanner
A1 B1 PH3**
- **Testicoli in sede di
volume 10 cc
bilateralmente**
- **Lunghezza pene 7.5
cm (> 2DS)**



Follow-up

Viene ripetuto il **GnRH test**

tempo	0'	15'	30'	45'	60'	90'	
LH	0.87	19.2	22.6	22.7	19.3	14.0	mU/ml
FSH	1.95	2.38	2.76	2.81	3.11	3.17	mU/ml

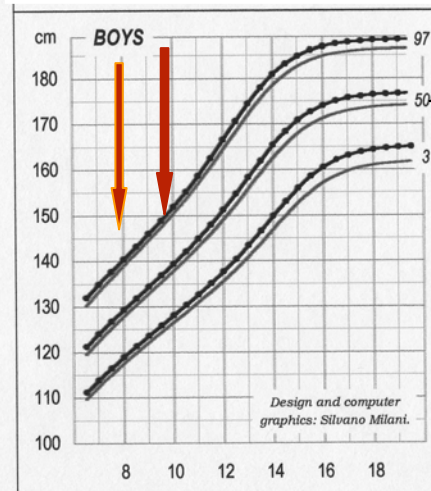
Follow-up

- Peso 41.95 kg (>97°pc)
- Altezza 150.3 cm (>97°pc)
- Velocità di crescita 4.45 cm/anno (10-25° pc)
- Età ossea: 14 anni
- Prognosi di crescita: 166.1 cm

Esame auxologico

Altezza
150,3 cm

Target
genetico
176.4



TG=176,4 PC=166,1

TERAPIA

- Come modificherebbe la terapia?

Viene intrapresa terapia soppressiva della
pubertà precoce con analoghi dell'LHRH:
ENANTONE i.m. al dosaggio di 3.75 mg
ogni 4 settimane.

Terapia in pubertà precoce

Benchè siano stati riportati casi aneddotici di risoluzione spontanea di questo fenomeno in genere la diagnosi di pubertà precoce centrale si accompagna all'esigenza di intraprendere una terapia con **LHRH-analoghi** con l'obiettivo di bloccare la produzione steroideo-genetica gonadica e quindi di ritardare la fusione delle epifisi per raggiungere una altezza definitiva quanto più possibile vicina al bersaglio genetico.

Follow-up

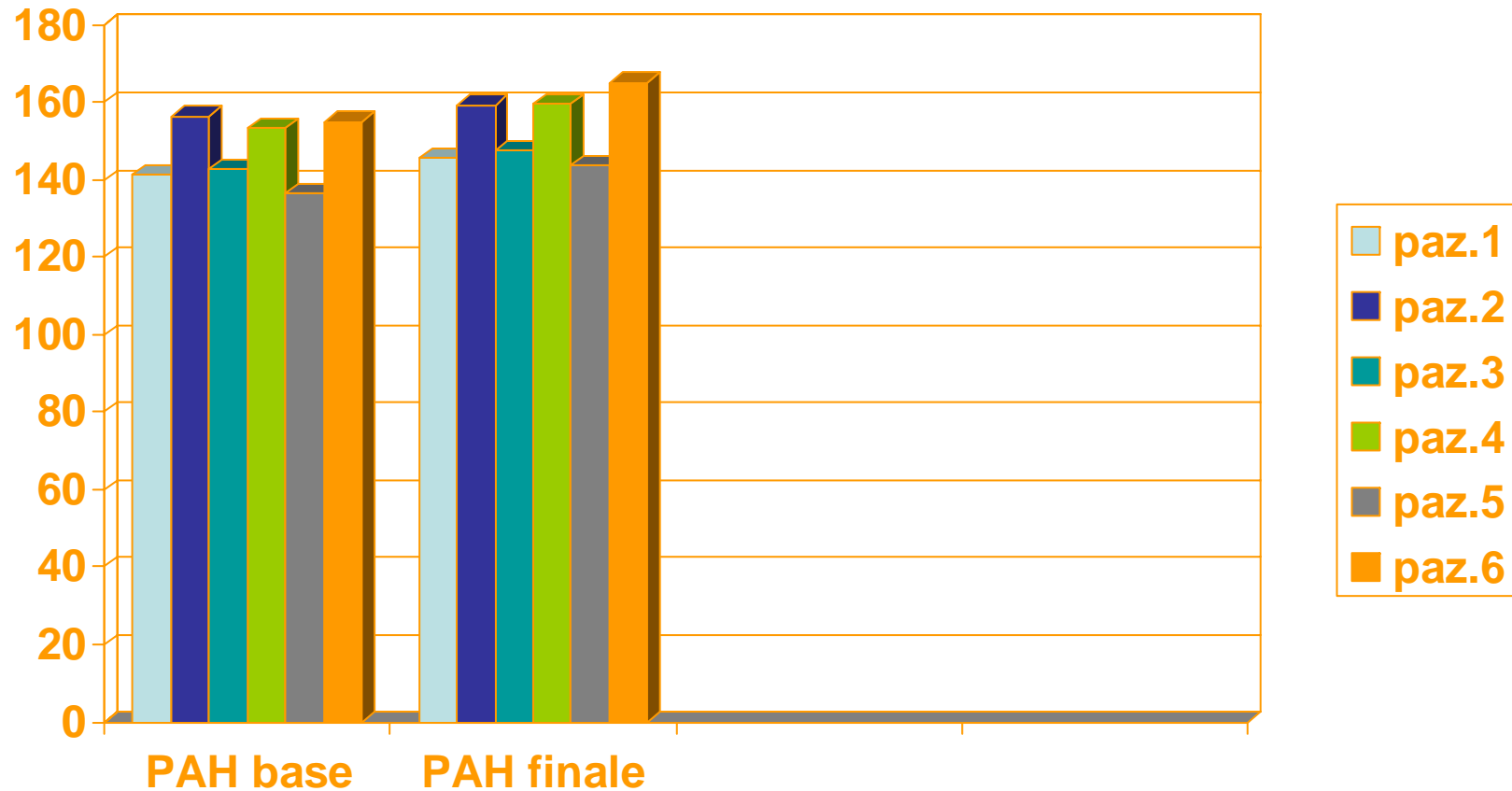
(controllo a 6 mesi dall'inizio della terapia con Enantone)

- **Età cronologica: 9 anni e 7 mesi**
- **Peso 44 kg (> 97° pc)**
- **Altezza 151.3 cm (>97° pc)**
- **Velocità di crescita : 3.27 cm/ anno (< 3° pc)**
- **P.A. 120/85**

TERAPIA

- E' stato giusto usare l'enantone?

A.T. Soliman et al Metabolism 1997



CONCLUSIONI su base AUXOLOGICA

- Età ossea > 12 aa Femmina
- Età ossea > 13 aa Maschio

NON vi è l'indicazione al TRATTAMENTO

Grazie per l'attenzione

