



fimp puglia

Federazione Italiana
Medici *Pediatra*

Approccio clinico alla BASSA STATURA

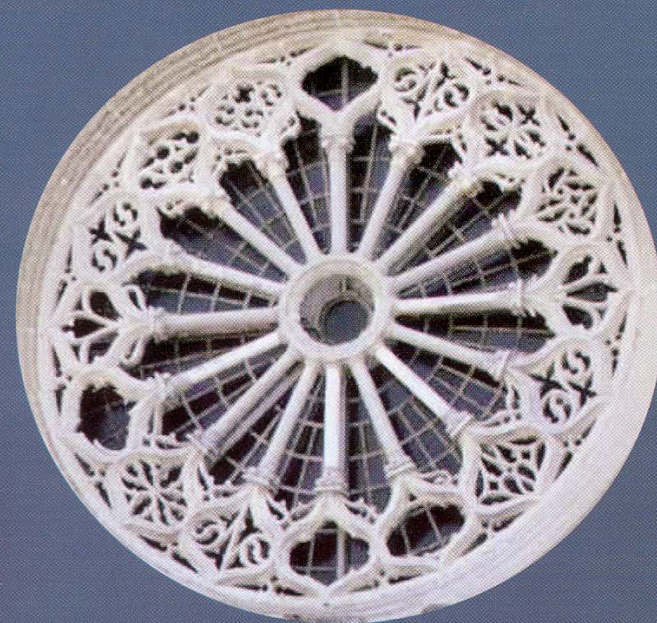
S. Bernasconi

Clinica Pediatrica

Università di Parma

sbernasconi@ao.pr.it

*Giornate Pediatriche
Meridionali*



5 - 9 Giugno 2006

*Grand Hotel
Club Daniela
Otranto (LE)*

Motivi di invio ad un centro specialistico di 2-3° livello (%)

- Ambulatorio disturbi nutrizionali
- Centro regionale diabetologia pediatrica
- Anomala crescita staturale 40
- Alterazioni della pubertà 20
- Tireopatie 15

Calcolato su 2500 visite/anno al Centro auxologico di Parma



Approccio clinico alla BASSA STATURA

Marazzini I°

Approccio clinico alla BASSA STATURA



1. *Bassa statura "sociale"*

bambino più basso rispetto ai coetanei di riferimento, normale rispetto ai valori familiari:
non ha patologia

Approccio clinico alla BASSA STATURA

QUANTO E' FREQUENTE ?

Approccio clinico alla BASSA STATURA

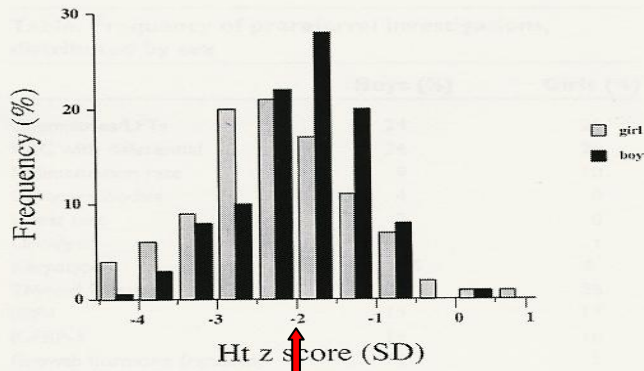


Figure 1. Histogram of height z scores at time of referral. Percentage of girls (*gray*) and boys (*black*) whose height measured within each 0.5 SD interval is depicted.

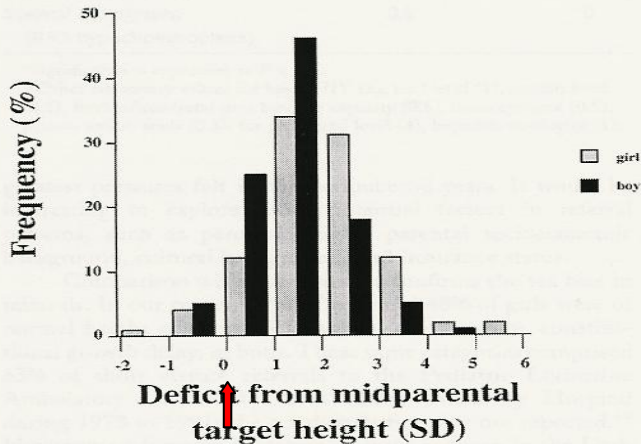


Figure 2. Histogram of deficits from mid-parental target heights at time of referral. Percentage of girls (*gray*) and boys (*black*) whose height deficit from their mid-parental target fell within each 1 SD interval is depicted.

Altezza di alcune modelle

- Kate Moss 169 cm
- Jennifer Lopez 169 cm
- Laetitia Casta 171 cm
- Claudia Schiffer 177 cm
- Valeria Mazza 177cm
- Tyra Banks 179 cm
- Megan Gale 180 cm

(da “Il Mattino” 12-5- 2002)

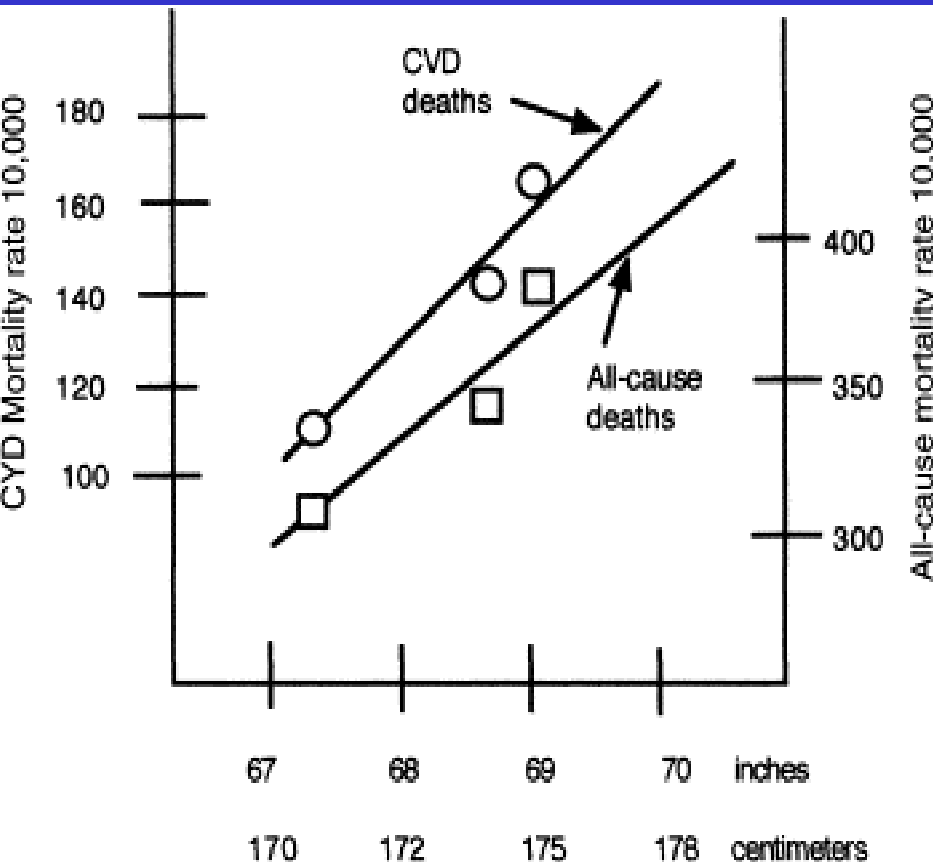
Approccio clinico alla BASSA STATURA

MOST CANCER STUDIES INDICATE THAT SHORTER PEOPLE HAVE SIGNIFICANTLY LOWER MORTALITY RISK.

CONSIDERABLE DATA SUGGEST THAT SHORTER PEOPLE GENERALLY HAVE GREATER LONGEVITY THAN TALLER PEOPLE ...

Is height related to longevity?

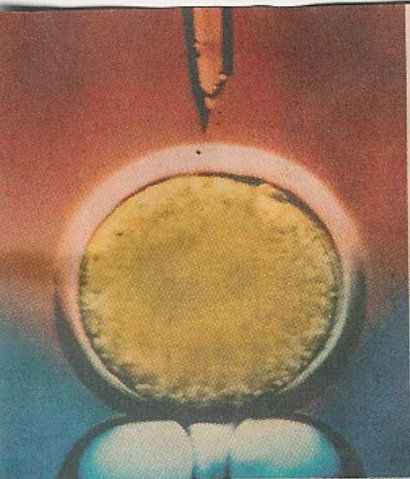
Samaras TT, Elrick H, Storms LH.



Height of Native American males (only men's heights shown;
women's heights are about 12.7 cm (5") shorter than men)

Life Sci. 2003 Mar
7;72(16):1781-802

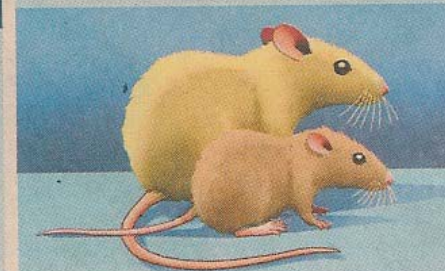
Un matusalemme da laboratorio



Nell'embrione di topo dal quale poi è nato Yoda, i ricercatori provocano una mutazione dei geni responsabili della sintesi dell'ormone della crescita (growth hormone - Gh) nell'ipofisi, la ghiandola situata negli strati profondi del cervello, (nella base del cranio, più o meno all'altezza del naso) e della tiroide, dove vengono prodotti gli ormoni tiroidei, indispensabili per la crescita, e riduce la produzione di insulina (l'ormone che controlla la concentrazione di zucchero nel sangue e ha una forte influenza per l'invecchiamento delle cellule). In pratica non viene aggiunto Dna, ma si provocano dei danni mirati in alcune sequenze.



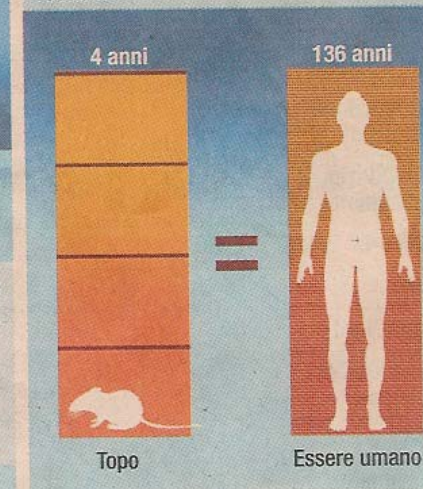
Il 10 aprile 2000 nasce Yoda. Il topolino cresce con un ritmo rallentato perché ipofisi, tiroide e pancreas lavorano ma, a causa delle mutazioni genetiche introdotte dai ricercatori, a ritmo più blando del normale. Il topolino rimarrà più piccolo, ma consuma circa il 30% meno calorie degli altri e si ammala molto meno.

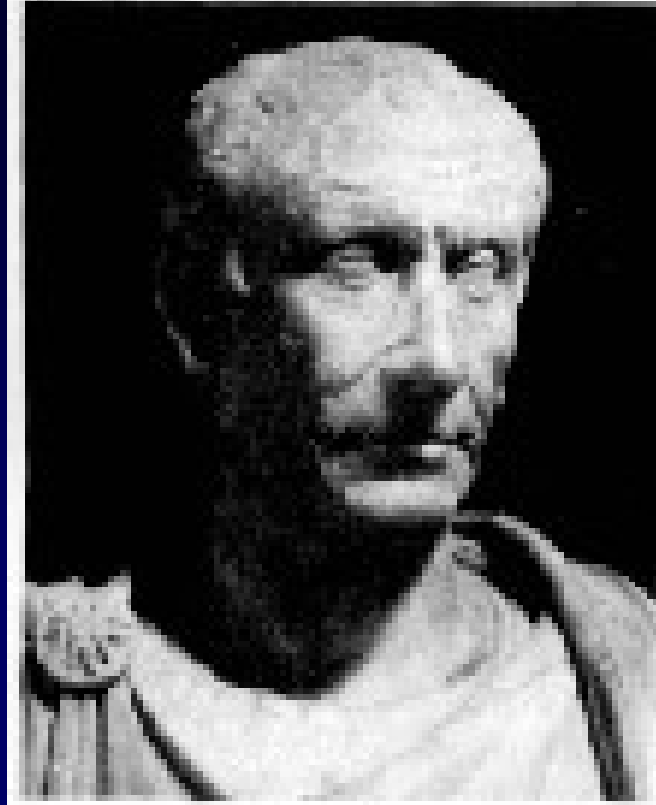
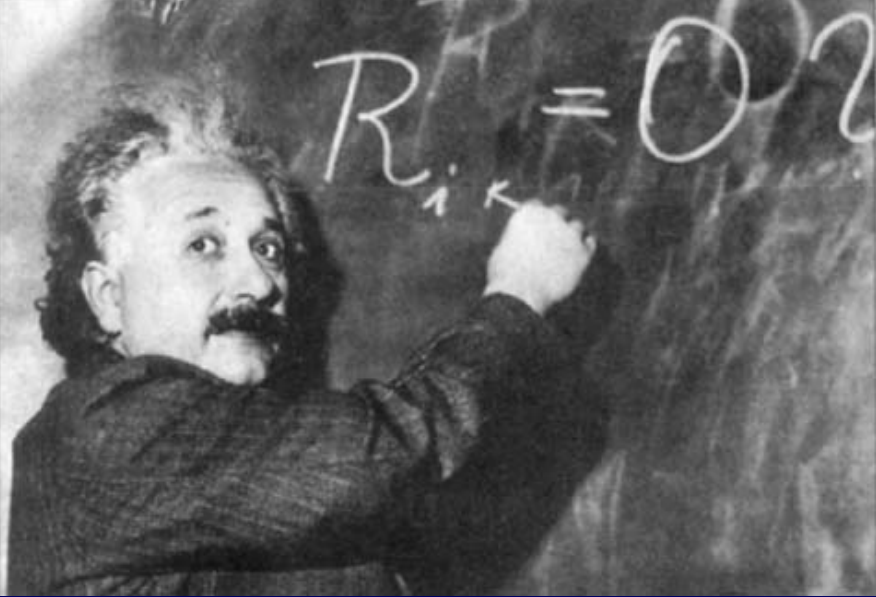


Unico problema: la sua temperatura corporea. Essendo così piccolo Yoda ha dei problemi di riscaldamento e deve vivere insieme ad altri topi. Per questo nell'ultimo anno Yoda ha diviso la gabbia con Leia, un topo femmina di taglia normale, per evitare di morire di freddo.



Tre giorni fa Yoda ha compiuto 4 anni ed è il primo topo ad aver vissuto così a lungo senza una dieta a basso contenuto calorico. I ricercatori gli danno al massimo qualche altro mese di vita, ma è già un record perché per un topo questa età equivale a qualcosa come 136 anni umani e i "centenari" sono rarissimi tra questi roditori.





Chase

LIVE SMART BUT OTHERS MAY CHOOSE TO LIVE

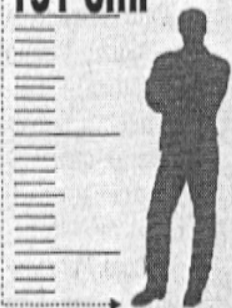


MA PER ESSERE «GRANDI» I CENTIMETRI NON CONTANO

Ecco l'altezza di alcuni grandi uomini:

PITAGORA

151 cm.



ALESSANDRO MAGNO

150 cm.



MICHELANGELO

158 cm.



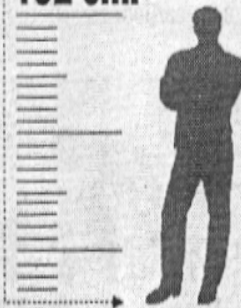
LUIGI XIV

157 cm.



MOZART

152 cm.



NAPOLEONE

155 cm.



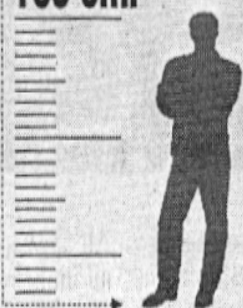
LEOPARDI

155 cm.



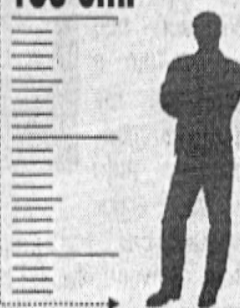
GARIBALDI

163 cm.



D'ANNUNZIO

153 cm.



EINSTEIN

157 cm.



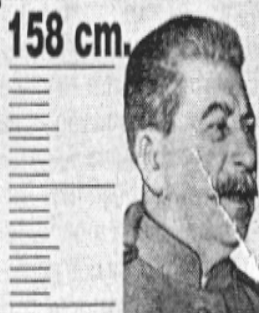
PICASSO

161 cm.



STALIN

158 cm.



H. BOGART

164 cm.



P. NEWMAN

162 cm.



W. ALLEN

163 cm.



D. HOFFMAN

158 cm.



V. EMANUELE III

152 cm.



Approccio clinico alla BASSA STATURA

Marazzini II°

Perché si sbaglia Marranzini 2°



- Utilizzo di strumenti di misurazione non idonei
- Misurazioni scorrette
- Utilizzo di Tabelle di crescita inadeguate
- Limitarsi ad una singola misurazione
- Non considerare se il bambino è nato SGA
- Mancata valutazione del rapporto con la statura dei genitori
- Mancato rilievo di eventuali dismorfismi
- Errata valutazione dell'età ossea
- Mancata richiesta di esami di I livello

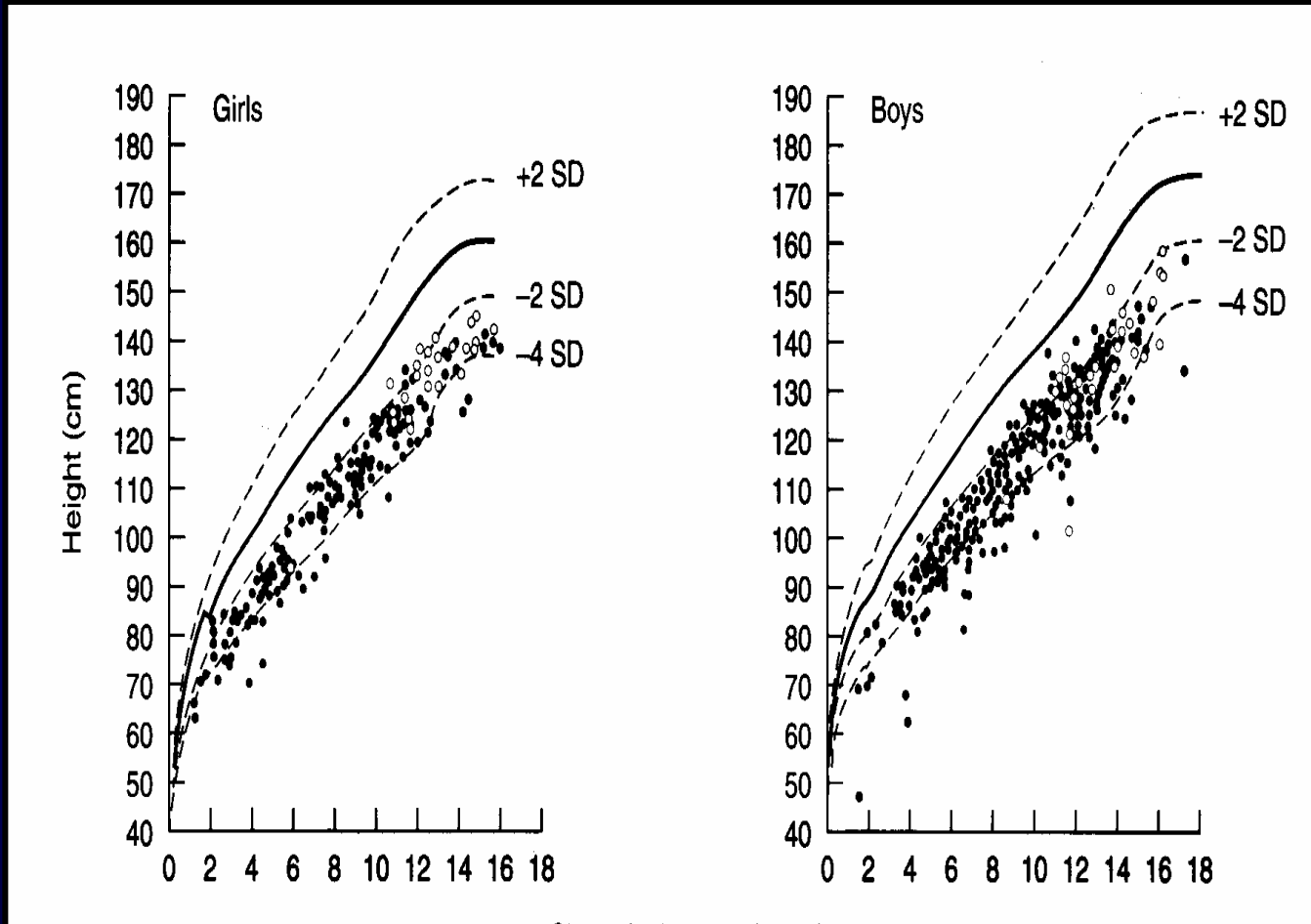
Nati piccoli per l'età gestazionale



- Neonati con peso e/o lunghezza alla nascita $< 3^{\circ}$ centile rispetto all'EG
- Un ritardo di crescita iniziato nella fase precoce della gravidanza è simmetrico (peso, altezza, CC) ed ha prognosi più sfavorevole.
Un ritardo di crescita iniziato nella fase tardiva è asimmetrico ($>$ peso) ed ha prognosi migliore
- Circa il 10% dei SGA ha una crescita persistentemente $<$ e/o parallela al 3° (segno prognostico negativo: inizio del ritardo intrauterino prima della 34° settimana; parametro di riferimento: diametro biparietale del feto)

Approccio clinico alla BASSA STATURA

Crescita spontanea in 401 maschi e 192 femmine IUGR/SRS



M.B. Ranke, 1996

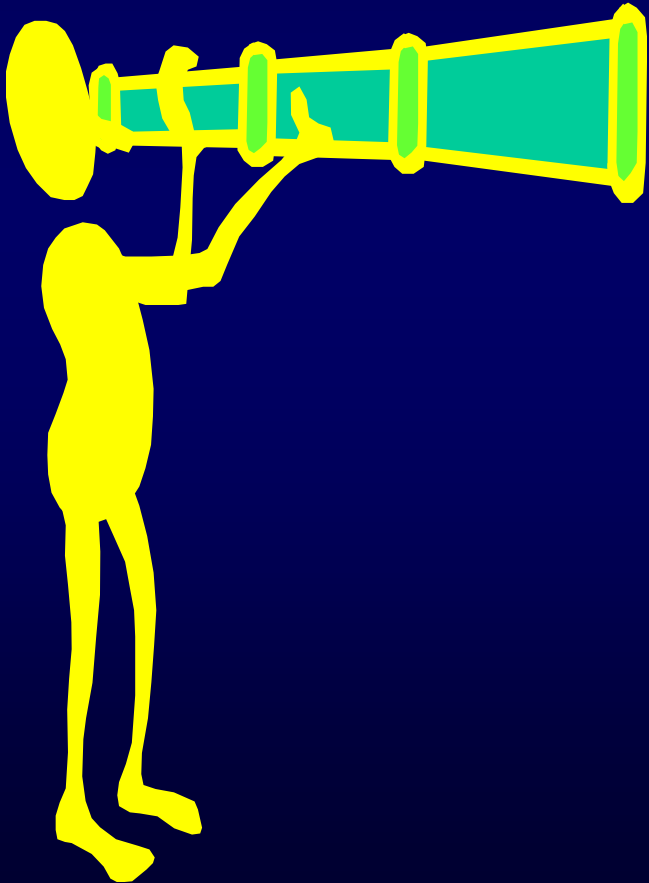


Approccio clinico alla BASSA STATURA

E' L'UNICO PROBLEMA ?

Effetti a Lungo Termine

Rispetto ai controlli sani i bambini SGA presenterebbero un rischio aumentato di sviluppare:



- ✓ *Ridotto BMI*
- ✓ *Scarso appetito e ridotto introito calorico*
- ✓ *Limitate capacità psicosociali*
- ✓ *Bassa stima di sé*
- ✓ *Ridotta densità ossea e osteoporosi*
- ✓ *Sindrome metabolica in età adulta*

Sindrome metabolica

- **Obesità addominale**
 1. Circonferenza fianchi $\geq 90^{\circ}$ percentile
- **Ipertensione**
 2. Sistolica o diastolica $\geq 90^{\circ}$ centile
- **Dislipidemia**
 3. Trigliceridi ≥ 110 mg/dl
 4. Colesterolo HDL ≤ 40 mg/dl
- **Iperglicemia**
 5. ≥ 110 mg/dl

Approccio clinico alla BASSA STATURA



Fareste una terapia con
ormone della crescita ?

GH administration improves adult final height in children born SGA

- Van Pareren Y, et al. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose response GH trial. *JCEM* 88:3584; 2003.
- Carel JC, et al., Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *JCEM* 88:1587; 2003.
- Dahlgren J, et al., Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone. *Pediatr Res* 57:216; 2005.
- Rosilio M, et al., Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol* 152:835; 2005.

High-Dose r-hGH in SGA is Associated with a Reversible Decrease in Insulin Sensitivity

Table 2. Glucose and insulin data (means and ranges) at baseline, after 1 or 2 yrs of GH therapy, and post-GH

	Baseline	1 yr	2 yr	Post-GH	Post-GH vs. 2 yr
n	9	9	8	9	
Glucose (mmol/l)	3.7 (3.2-4.1)	**4.4 (3.6-5.1)	**4.4 (3.9-4.7)	4.1 (3.1-4.4)	<i>p</i> =0.06
Insulin (mU/l) 	3.8 (3.1-4.2)	**8.9 (3.9-26.3)	**13.9 (7.5-25.8)	*5.2 (2.8-8.9)	<i>p</i> =0.0003
Proinsulin (pmol/l)	1.7 (1.2-5.0)	*3.3 (1.6-9.0)	**4.5 (2.2-6.7)	1.7 (1.2-2.7)	<i>p</i> =0.002
32/33 split proinsulin (pmol/l)	3.3 (1.2-22.2)	4.8 (1.6-14.9)	8.6 (4.5-24.5)	2.7 (1.3-6.7)	<i>p</i> =0.04
Insulin sensitivity ¹ 	26.9 (10.0-69.7)	**8.8 (4.5-22.5)	**4.0 (1.8-17.6)	17.6 (6.7-47.8)	<i>p</i> =0.0001
Glucose tolerance ²	2.62 (1.97-3.21)	*2.18 (1.84-2.5)	2.39 (1.94-2.71)	2.49 (2.10-2.97)	<i>p</i> =0.4

¹Bergman minimal model (per min/mU/lx10⁴), ²Slope of glucose decline 10-40 minutes post iv glucose (min⁻¹)

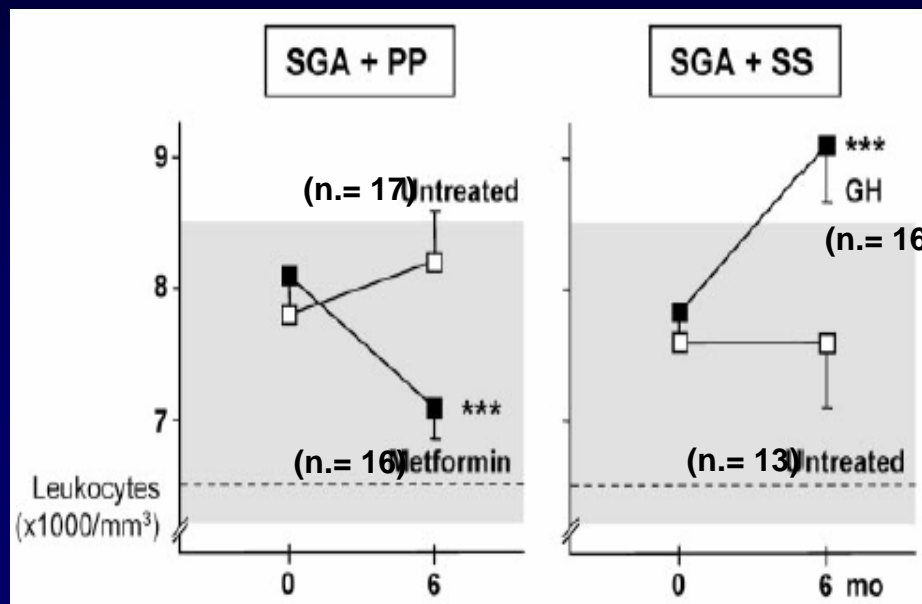
p*<0.05, *p*<0.005 on paired t-tests versus Baseline

Post-GH= 3 mos. after suspension

De Zegher F, et al., JCEM 87:148; 2002

GH administration and markers of inflammation in prepubertal girls born SGA with precocious pubarche

***p<0.005 vs. untreated and baseline
GH= 60 µg/kg/d



Ibanez L. et al., JCEM 90:3435; 2005

	Total at baseline	Untreated		GH-treated		Change over 6 months	
		0 months	6 months	0 months	6 months	Untreated	GH-treated
Chronological age (yr)	6.6 ± 0.1	6.8 ± 0.2		6.4 ± 0.2			
Height SD score	-2.7 ± 0.1	-2.5 ± 0.1	-2.5 ± 0.1	-2.8 ± 0.1	-2.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.8 ± 0.1 ^d
BMI (kg/m ²)	14.6 ± 0.2	14.7 ± 0.2	14.6 ± 0.2	14.5 ± 0.3	14.7 ± 0.3	-0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1
Glucose (mg/dl)	85 ± 1	86 ± 2	84 ± 1	85 ± 1	91 ± 2 ^a	-2 ± 3	6 ± 2
Insulin (mU/liter)	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.4	4.3 ± 0.5	8.0 ± 0.7 ^b	-0.1 ± 0.4	3.6 ± 0.7 ^d
Insulin sensitivity (HOMA %)	234 ± 18	220 ± 24	220 ± 26	245 ± 27	124 ± 10 ^b	0 ± 28	-122 ± 24 ^d
IGF-I (ng/ml)	114 ± 7	109 ± 5	111 ± 7	118 ± 11	263 ± 17 ^b	3 ± 7	145 ± 16 ^d
DHEAS (µg/dl)	26 ± 2	29 ± 2	32 ± 4	24 ± 2	42 ± 4 ^b	1 ± 2	18 ± 2 ^d
IL-6 (fg/ml)	969 ± 147	765 ± 84	689 ± 56	<u>1134 ± 255</u>	<u>2082 ± 473^a</u>	-92 ± 55	948 ± 306 ^c
Adiponectin (µg/ml)	14.2 ± 1.0	13.7 ± 1.4	13.4 ± 1.4	14.6 ± 1.5	11.1 ± 1.5 ^b	-0.5 ± 0.7	-3.5 ± 0.4 ^d

^a P < 0.01; and ^b P < 0.0001 vs. baseline (0 mos). ^c P < 0.01; ^d P < 0.001 for untreated vs. GH-treated.

Approccio clinico alla BASSA STATURA

- Nei bambini nati SGA che non hanno il *catch-up growth* la terapia con GH migliora la statura finale.
 - Vi è incertezza sul completo recupero della sensibilità all'insulina dopo la sospensione della terapia.
 - La terapia con GH può, in alcune situazioni, aggravare lo stato “infiammatorio” di questi soggetti.

Approccio clinico alla BASSA STATURA

Marazzini III°

Rilievo di eventuali dismorfismi

- Valutazione di segni **evidenti**: facies dismorfica, attaccatura dei capelli, ipertelorismo, attaccatura bassa delle orecchie, cubito valgo, dita corte, alterazioni degli organi genitali, ecc.



Approccio clinico alla BASSA STATURA

E' FACILE EVIDENZIARE I
SEGNI CLINICI?

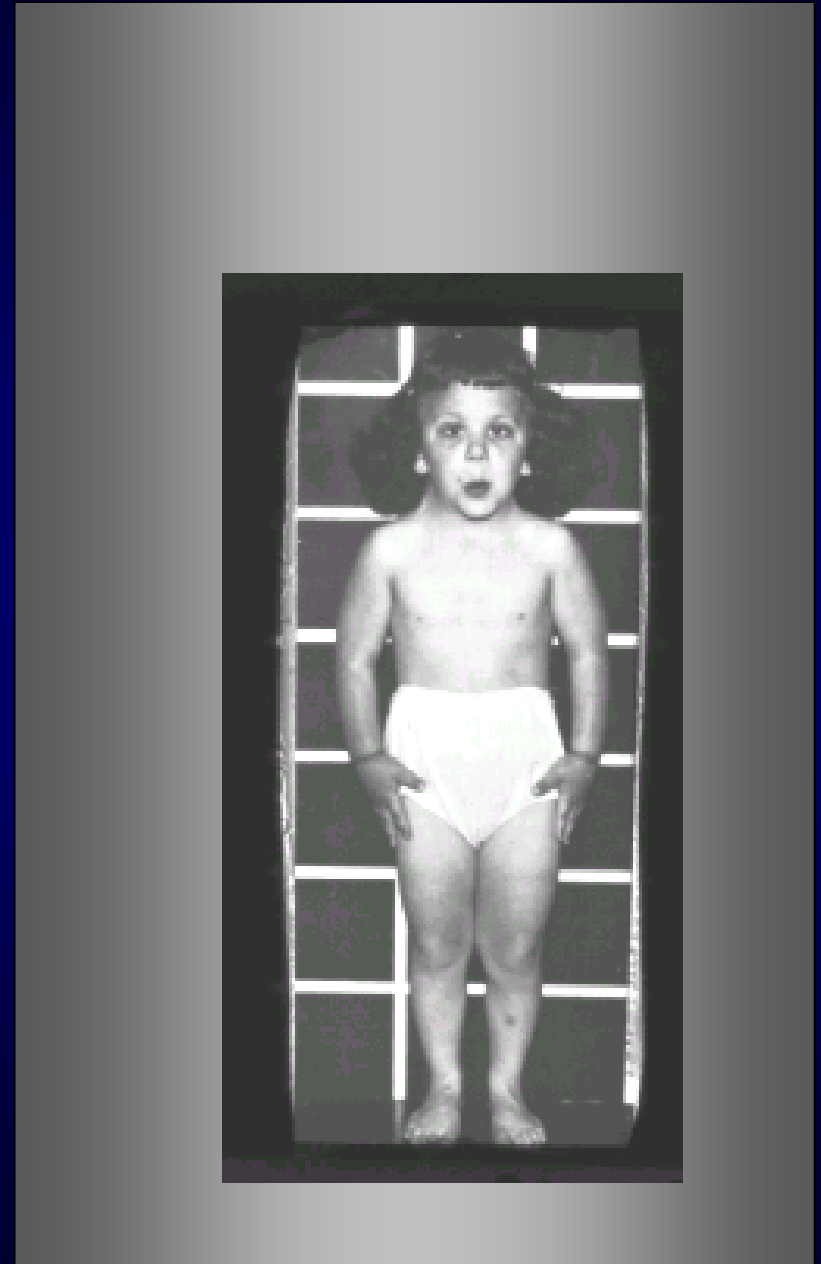


CHE
DIAGNOSI
FARESTE ?

Turner paucisintomatica



Turner classica



BASSA STATURA



CHE
DIAGNOSI
FARESTE ?



Approccio clinico alla BASSA STATURA

Marazzini IV°

Rilievo di eventuali dismetrie

- Valutazione dell'altezza seduto o del rapporto segmento inferiore/superiore

Approccio clinico alla BASSA STATURA

Bassa statura patologica

Sproporzionata



- Displasie scheletriche:
 - Acondroplasia
 - Ipocondroplasia
- Patologia ossea metabolica:
 - Rachitismo
- Patologie spinali:
 - Irradiazioni/Emivertebra
congenita/Spondilodisplasie



ACONDROPLASIA



IPOCONDROPLASIA



RACHITISMO IPOFOSFATEMICO FAMILIARE



Approccio clinico alla BASSA STATURA

LE DISMETRIE POSSONO
ESSERE POCO EVIDENTI ?

Leri and Weill

*Une affection congénitale et symétrique
du développement osseux: la
dyschondrostéose*

Bull. Mém. Soc. Med. Hosp. 1929



Mesomelic Short Stature

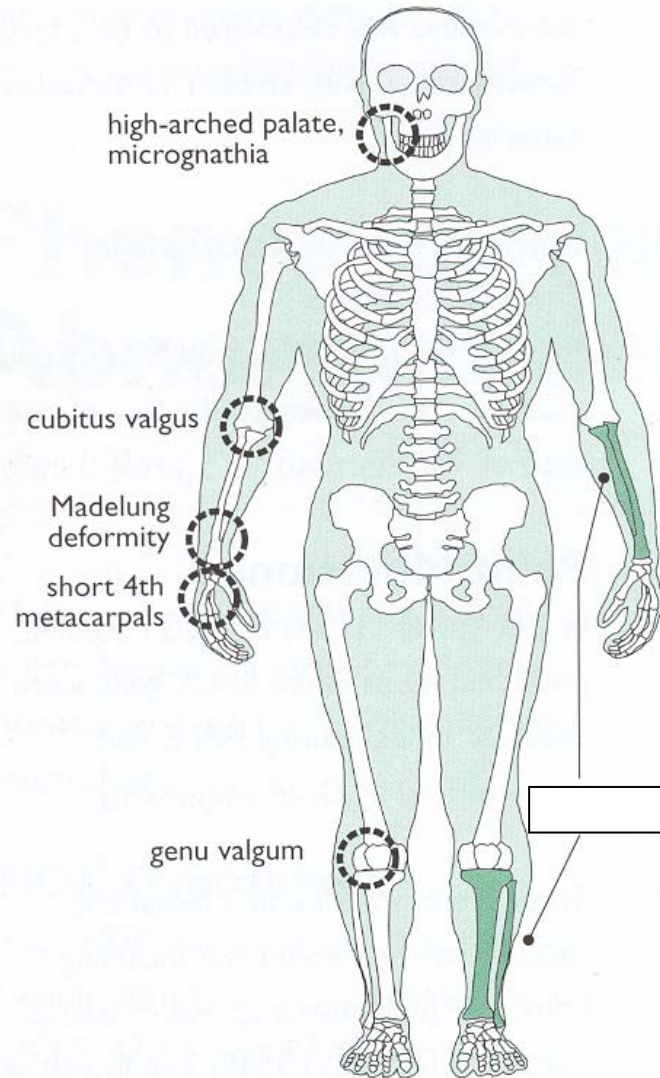




Figure 2: Lateral and Dorsal Bowing of a Shortened Radius in Madelung Deformity



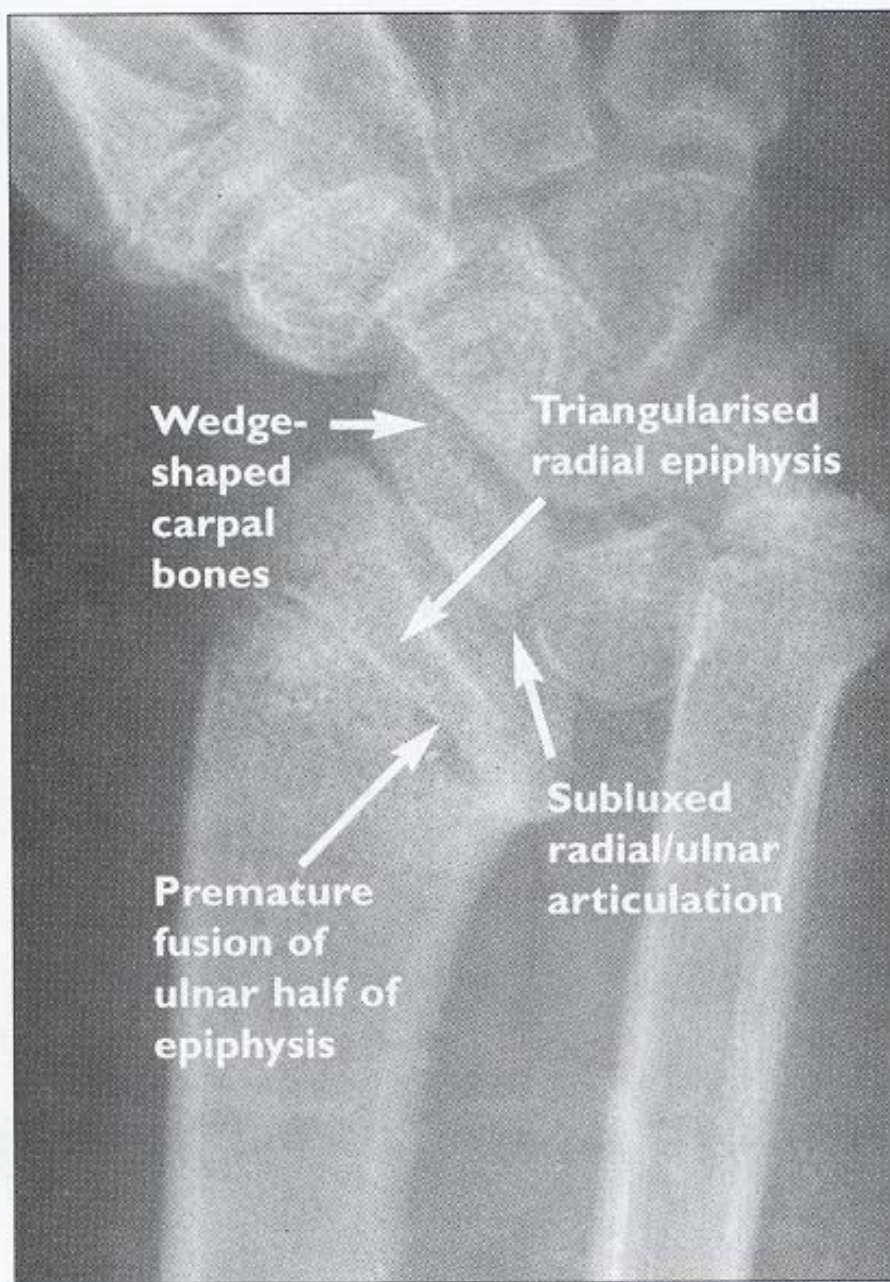


Figure 3: Features of Madelung Wrist Deformity



Sindrome di Leri Weill (OMIM 127300). Quadro clinico

Apparato scheletrico

osteocondrodisplasia

Crescita

nanismo mesomelico

Facies

normale

Arti

deformità di Madelung

avambraccio corto

radio e/o ulna ipoplasici

dislocazione dorsale dell'ulna
distale

tibia corta

Articolazioni

limitazione dei movimenti di
polso e gomiti

Sviluppo mentale

normale

Incidenza

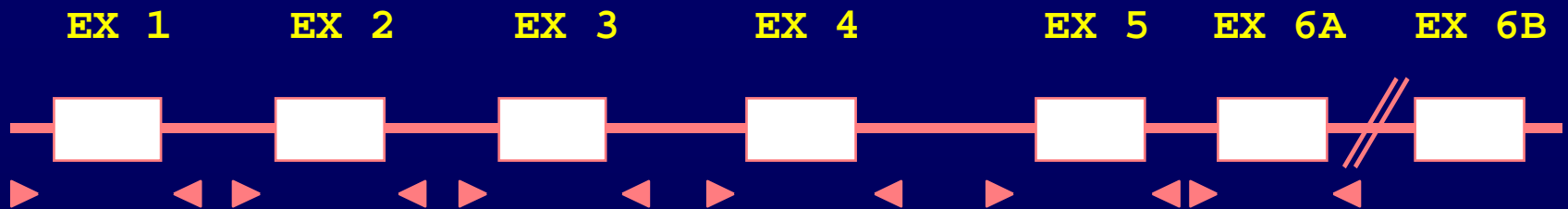
rapporto maschi/femmine 1:4

Ereditarietà

autosomica dominante



SCHEMATIC DIAGRAM OF THE GENOMIC STRUCTURE OF SHOX GENE

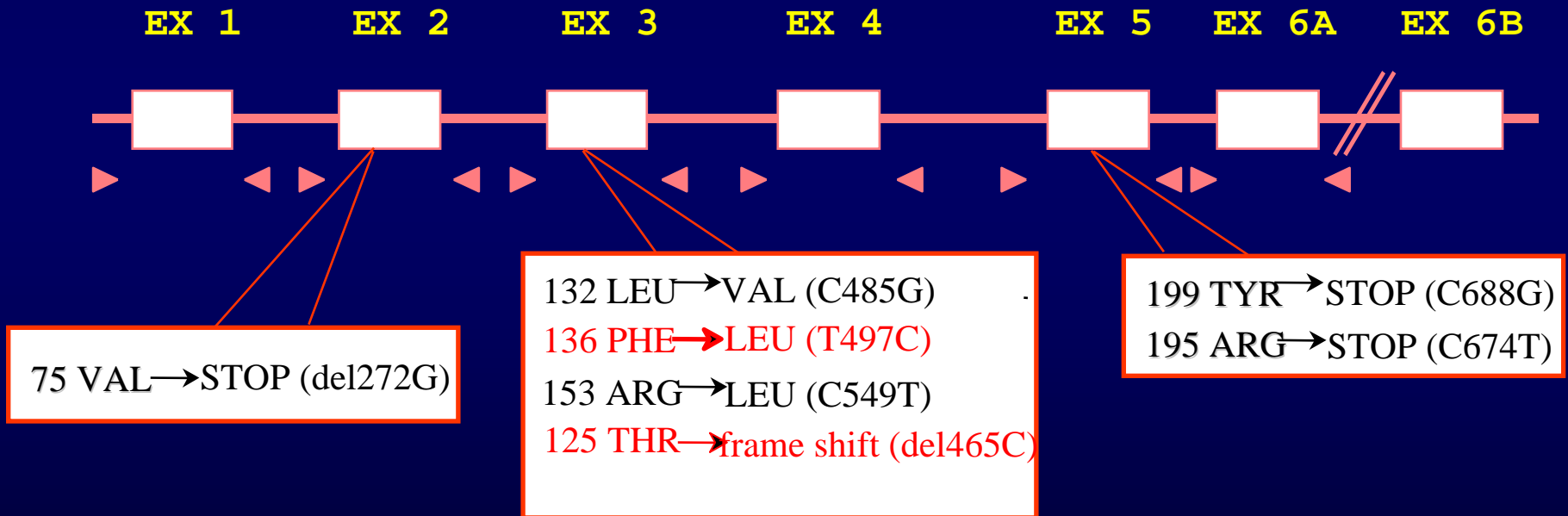


Famiglie esaminate

S. Bernasconi et al J Med Genet 2002



Schematic diagram of the genomic structure of SHOX gene and position of point mutations identified

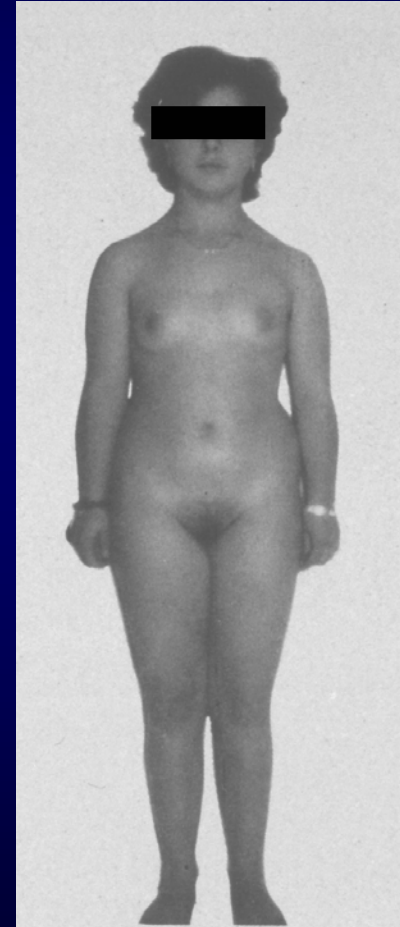


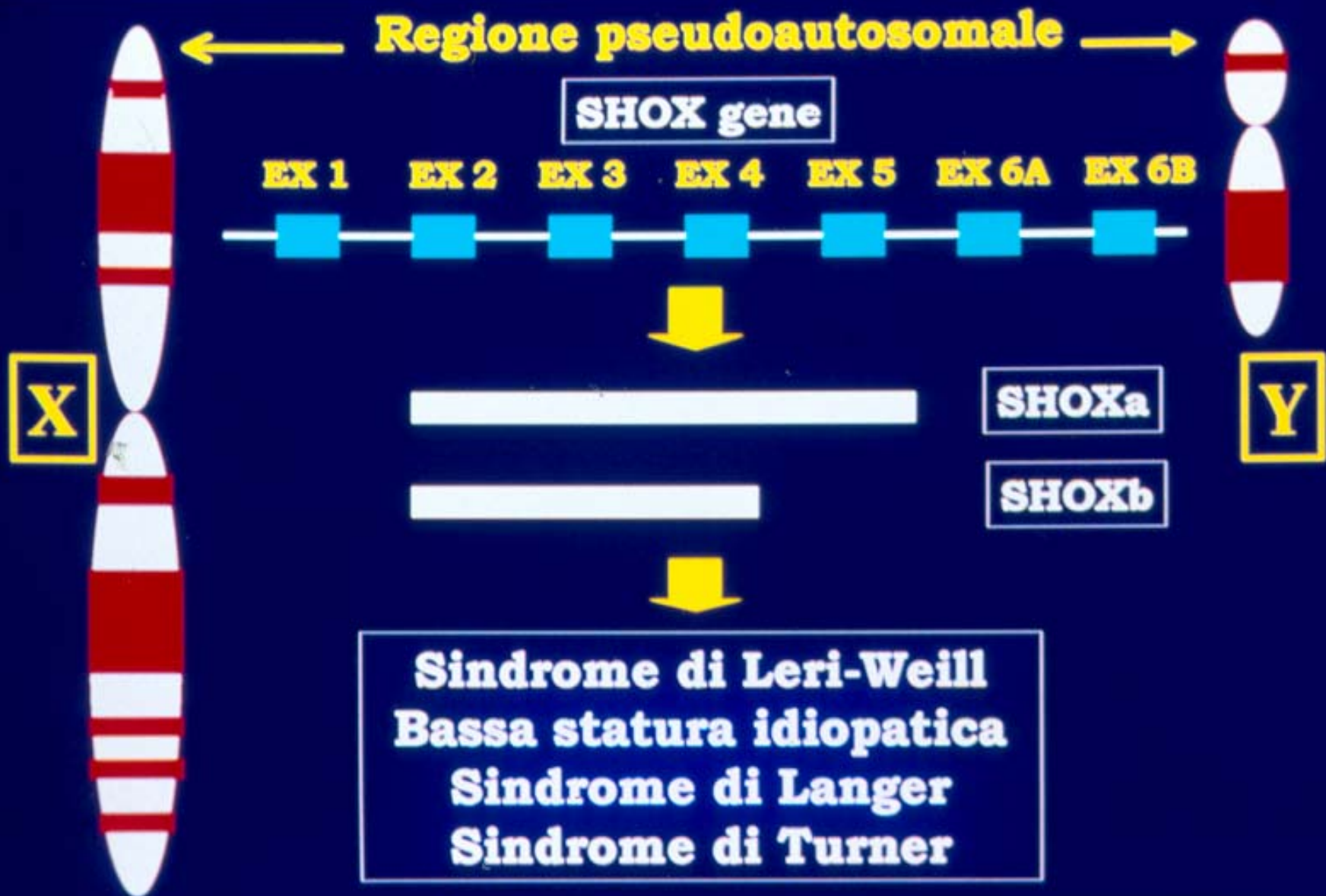
Approccio clinico alla BASSA STATURA

Leri-Weill classica



Leri-Weill
paucisintomatica





Approccio clinico alla BASSA STATURA

Marazzini V^o

Esami di I livello

- AGA sotto i 2 anni, Ac anti-transglutaminasi (*Xeliac test*), Ig A sieriche

Approccio clinico alla BASSA STATURA

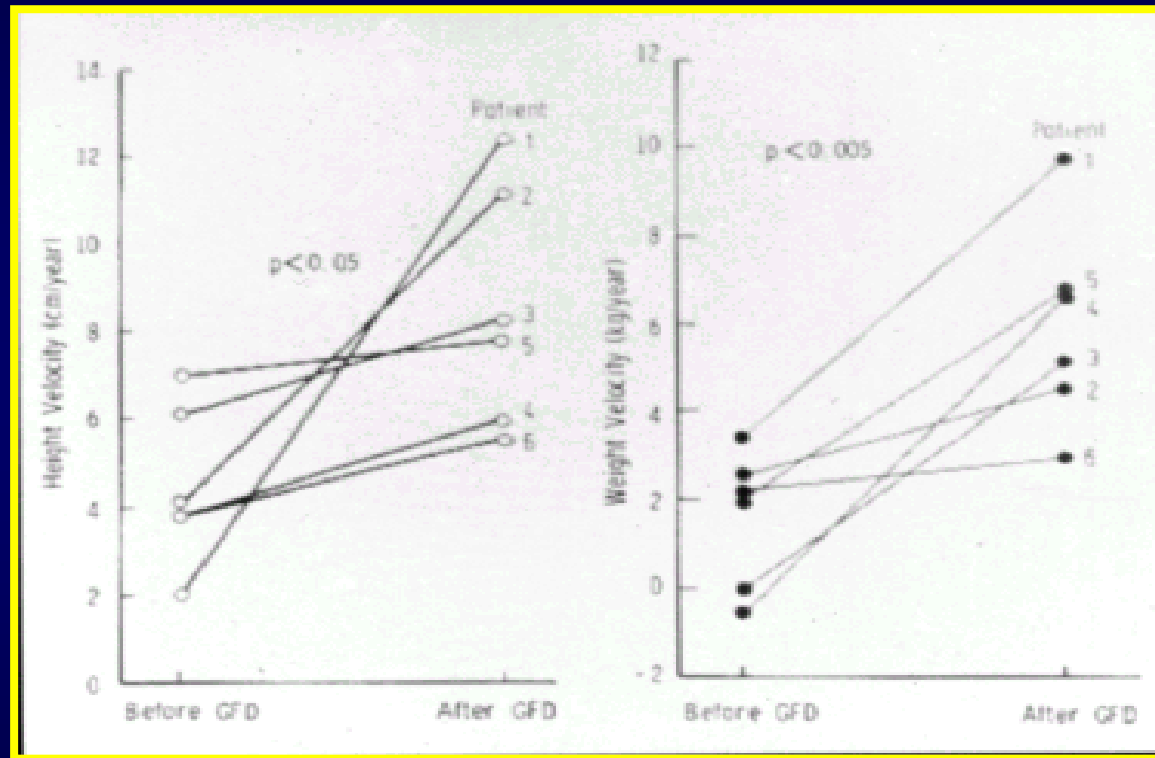
PERCHE' ?

Approccio clinico alla BASSA STATURA

ESAMI 1° LIVELLO

A) Malattia Celiaca

- ✓ AGA
- ✓ EMA
- ✓ tTG
- ✓ Immunoglobuline frazionate



Esami di I livello

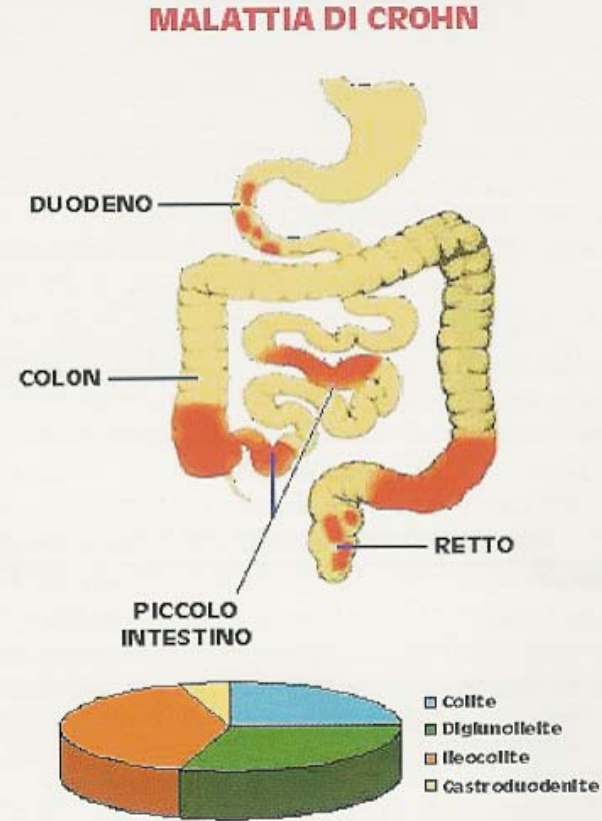
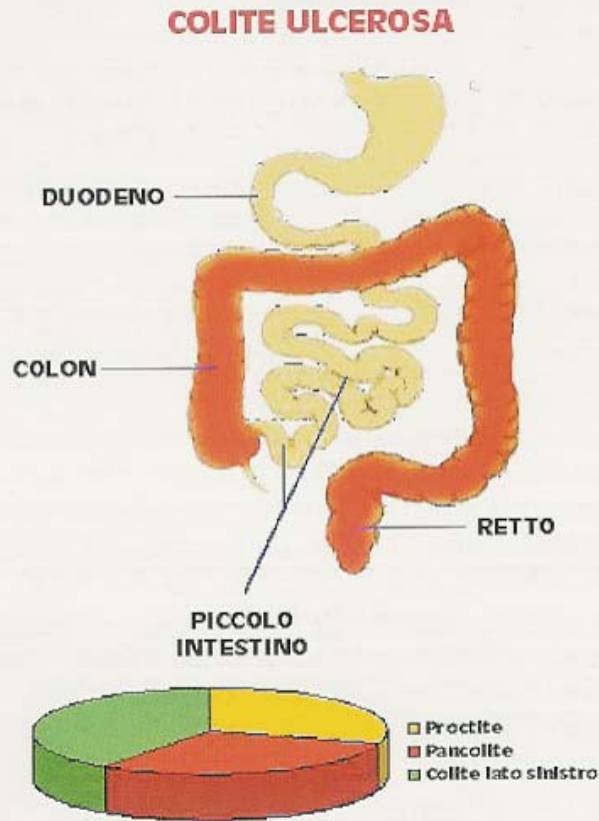
- AGA sotto i 2 anni, Ac anti-transglutaminasi (*Xeliac test*), Ig A sieriche
- Emocromo, VES e PCR, foresi proteica

Approccio clinico alla BASSA STATURA

PERCHE' ?

Approccio clinico alla BASSA STATURA

Figura 6 - Distribuzioni topografiche tipiche della colite ulcerosa e della malattia di Crohn nel bambino.



Approccio clinico alla BASSA STATURA

Tabella 4 - Principali alterazioni di laboratorio nei bambini affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale

Parametri	Malattia di Crohn	Rettocolite ulcerosa
VES	80-90	50-89
Riduzione ematocrito	38-75	50-89
Leucocitosi	33-70	58-63
Trombocitosi	7-9	15-20
Iposideremia	60-68	33-55
Ipoalbuminemia	45-60	17-45
Ipergammaglobulinemia	30-37	18-24

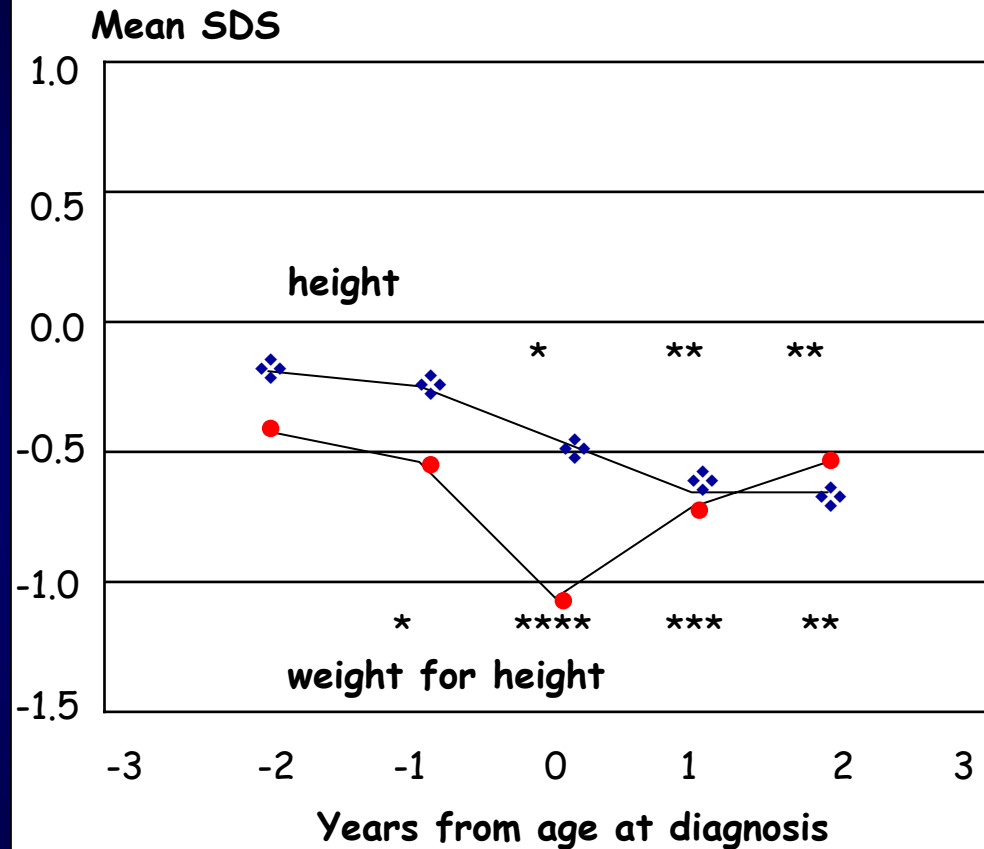
Berni Canani et al
2003

Approccio clinico alla BASSA STATURA

ESAMI 1° LIVELLO

A) Malattie infiammatorie croniche intestinali

- ✓ Emocromo
- ✓ VES
- ✓ PCR
- ✓ Foresi proteica

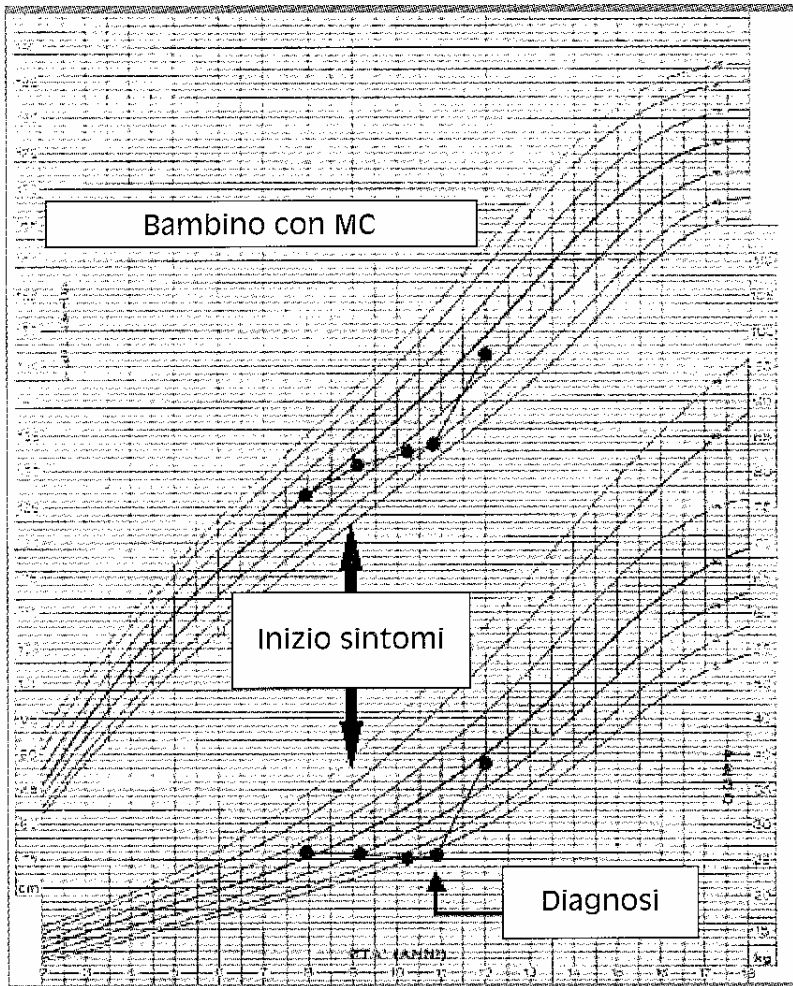


Mean height SD scores \blacklozenge and mean weight-for-height SD scores \bullet for 46 children with CD followed yearly 5 years before and 5 years after diagnosis; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.



Approccio clinico alla BASSA STATURA

Figura 3 - Tipica curva di crescita di un bambino affetto da malattia di Crohn che evidenzia un significativo rallentamento della crescita staturponderale dall'inizio della sintomatologia fino alla diagnosi, e il successivo recupero dopo l'inizio della terapia specifica (terapia antinfiammatoria + terapia nutrizionale con dieta polimerica).



Berni Canani et al
2003

Approccio clinico alla BASSA STATURA

Accertamenti laboratoristici di 1° LIVELLO

A) Malattie gastro-intestinali

- **MICI**: emocromo, VES, PCR, foresi proteica.
- **M. Celiaca**: AGA, EMA, Ig. frazionate, tTG

B) Malattie renali

- **Acidosi tubulare**: esame urine (pH), Na, K, Cl.

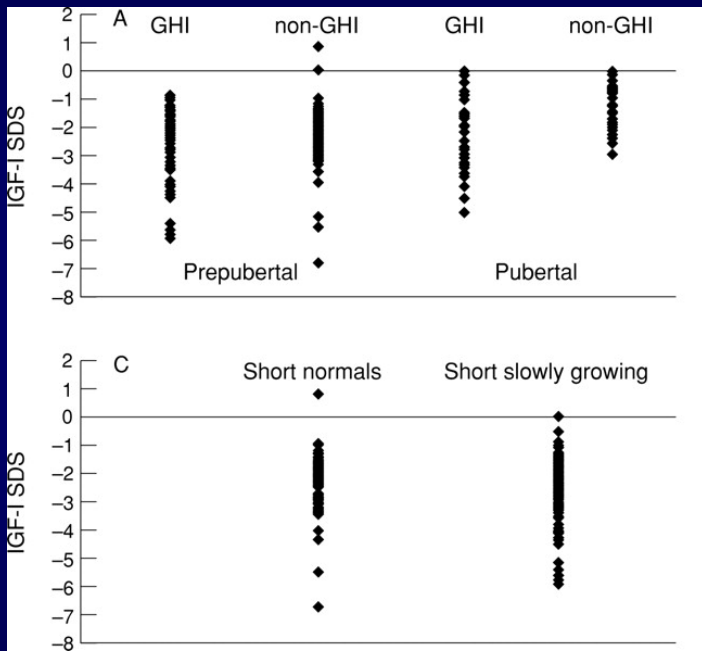
C) Malattie del metabolismo Ca-P:

- Ca, P, Fosfatasi alcalina.

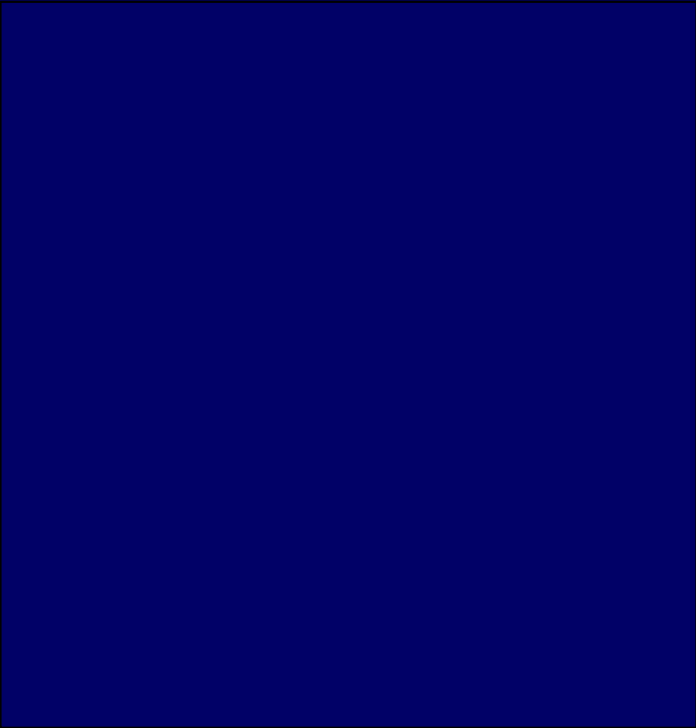
D) Malattie endocrine

- **Patologia tiroidea**: TSH, FT4.
- **Asse Gh-IGF-1**: IGF-1, IGFBP-3.

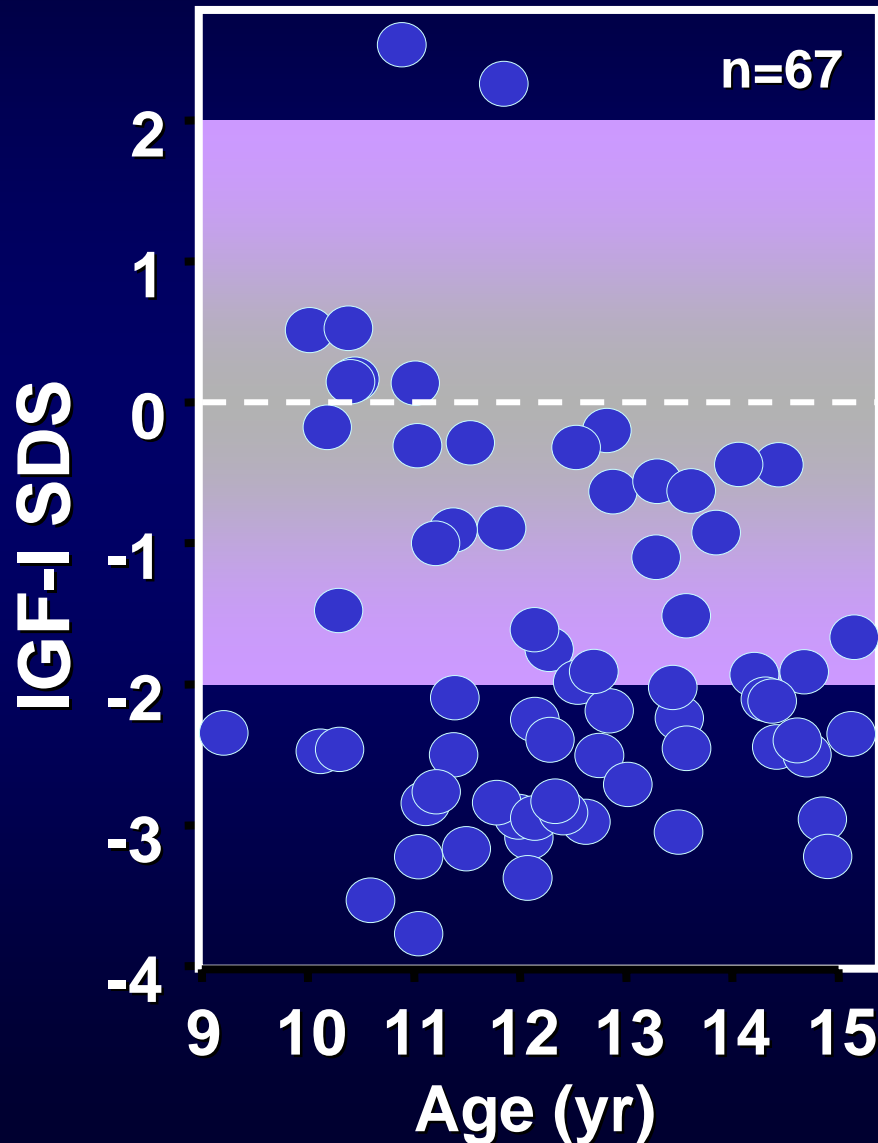




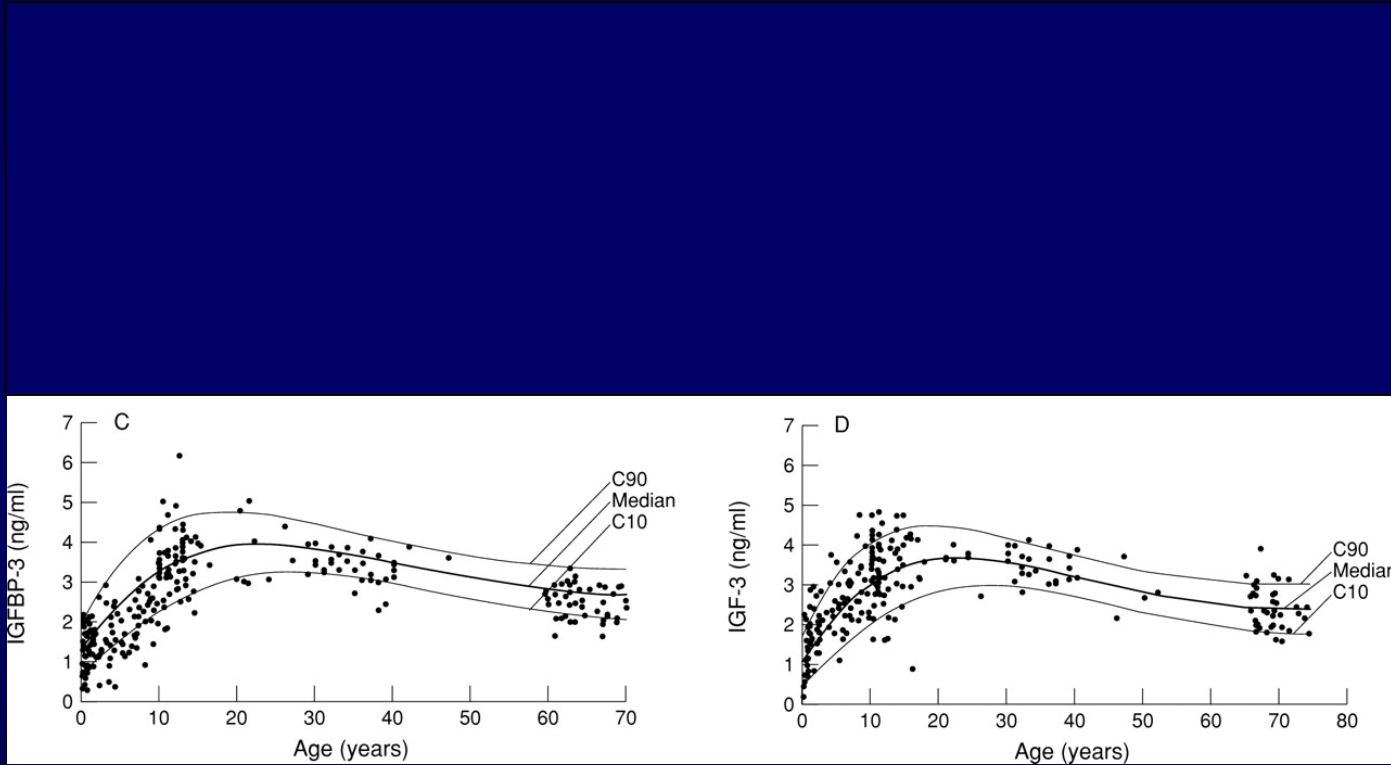
Mitchell, H et al. Arch Dis Child 1999;80:443-447



IGF-I in Patients with Idiopathic Short Stature



Baseline IGF-I SDS for all patients enrolled in placebo-controlled study

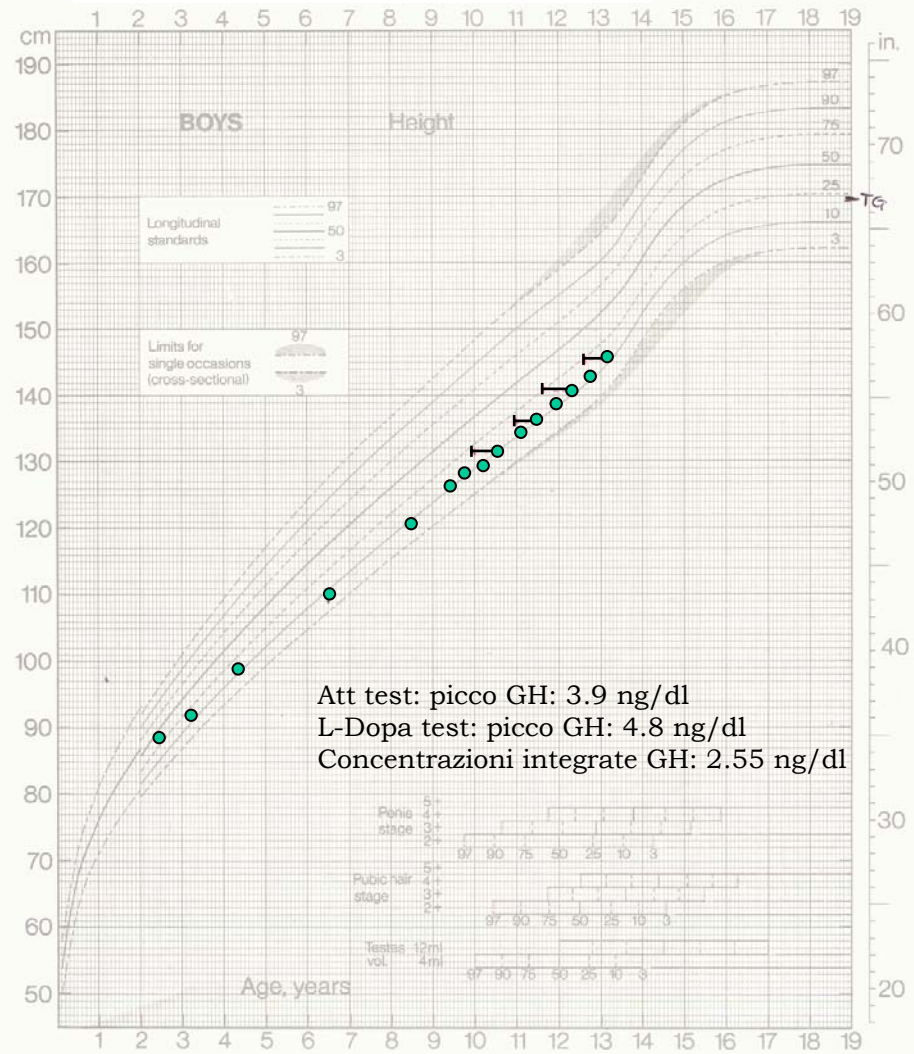


Mitchell, H et al. Arch Dis Child 1999;80:443-447

Spontaneous and Drug-induced Secretion of GH, and Assay Methods

“Despite the dramatic progress in the treatment of GHD patients, our ability to make a definitive diagnosis of GHD is often limited and relies on testing procedures that are, generally, nonphysiological, arbitrary, invasive, risky, and subject to considerable interassay variability”

PL Γ (DN 2/9/1992)
TG cm 169.8



IL DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA E' UNA CONDIZIONE RARA

Conclusioni

La diagnosi di GHD è complessa, si deve basare sulla coesistenza di vari parametri clinico-auxologici e di laboratorio e deve essere rivalutata nel follow up

La diagnosi di GHD viene in genere utilizzata per una serie molto eterogenea di situazioni che dovremmo cercare di tenere distinte e di sottoclassificare

Grazie per l'attenzione

