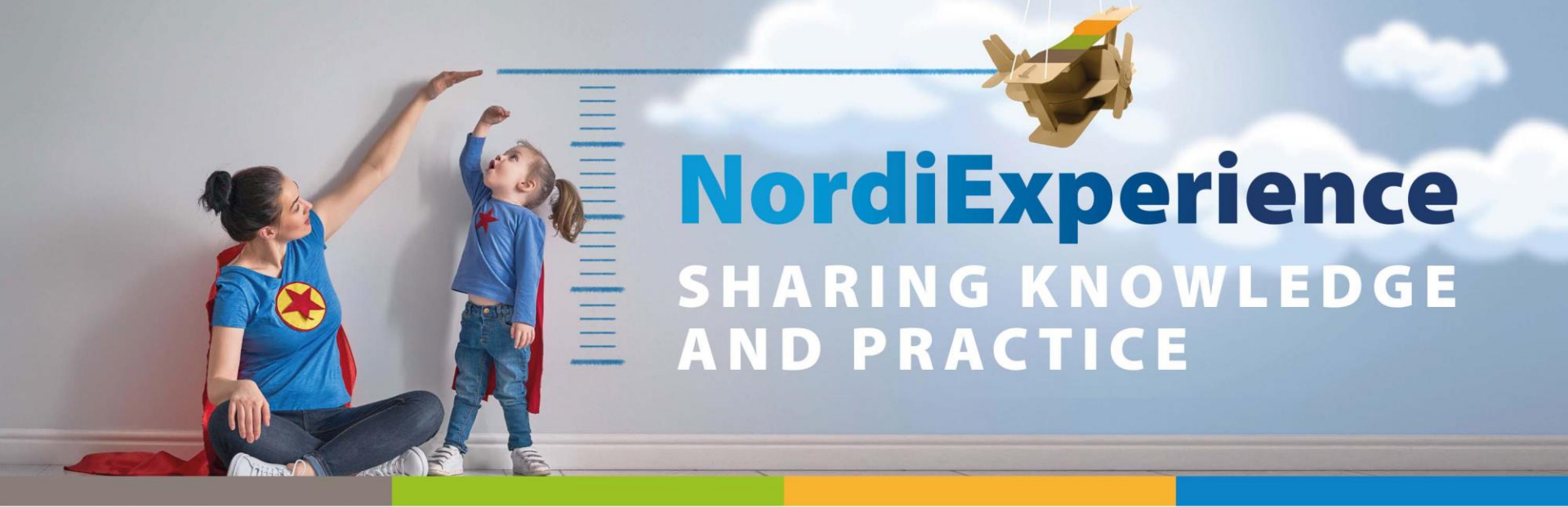




**NordiExperience**  
SHARING KNOWLEDGE  
AND PRACTICE

# Pubertà precoce e Sindrome di Silver Russell

*Dott.ssa Giovanna Municchi  
Clinica Pediatrica Università di Siena*

# ABSTRACT

Riportiamo il caso di una bambina con sindrome di Silver-Russell giunta alla nostra osservazione all'età di 5 anni. La bambina presentava un grave deficit staturponderale; dopo 2 anni di trattamento con GH (SGA Nota 39) mostrava un significativo miglioramento della velocità di crescita e della statura (da -3.5 DS a -3.0 DS). La bambina ha poi sviluppato pubertà precoce, con accelerazione repentina e marcata della maturazione ossea; alla terapia con GH è stata pertanto associata terapia con analogo LHRH, sospesa dopo 3 anni. La paziente prosegue trattamento con GH e la statura attuale corrisponde a -2.7 DS. Il caso clinico riportato sottolinea la fondamentale importanza di un referral precoce di questi pazienti per poter garantire loro il maggior recupero staturale possibile prima dell'inizio dello sviluppo puberale che, in questa sindrome, avviene spesso precocemente.

A. giunge alla nostra osservazione alla età di 5 anni, dopo ripetute insistenze da parte dei genitori presso il pediatra di famiglia, per valutazione dello «scarso» accrescimento staturo-ponderale.

Anamnesi:

Primogenita, genitori non consanguinei

Gravidanza: alla 32° settimana diagnosticato invecchiamento placentare precoce con conseguente rallentamento della crescita intrauterina

Peso alla nascita (39+3) 2300 g, lunghezza cm 43 (<<3°) COF 31 (3°)

Per la presenza di malformazione ano-rettale (MAR) con ano imperforato e fistola retto-vaginale, era stata sottoposta a colostomia; all'età di 16 mesi era stata effettuata ricostruzione della parete vaginale e riposizionamento orifizio anale

Le tappe dello sviluppo psicomotorio erano riferite nella norma e l'accrescimento staturo-ponderale era costantemente e significativamente inferiore al 3° centile. Il cariotipo effettuato alla età cronologica (EC) di 3 anni risultava nella norma.

All' EC di 4 anni e 4 mesi, per l' associazione tra MAR e scarso accrescimento staturo-ponderale, veniva effettuata analisi SNP array per verificare la presenza di riarrangiamenti genomici criptici ed eventuale isodisomia uniparentale. L' analisi SNP array risultava nella norma; veniva quindi effettuato il test di metilazione della regione 11p15 con MS-MLPA che evidenziava una ipometilazione dell'allele materno al locus IC1, senza evidenza di microdelezioni/duplicazioni.

All'EC di 5 anni e 7 mesi veniva confermata diagnosi di sindrome di Silver-Russell da ipometilazione dell'allele materno al locus IC1 nella regione p15.5.

## ESAME OBIETTIVO

Età cronologica (EC) 5 anni: Statura cm 92 (-3.5 DS), Peso kg 11,5 (-2 DS)

- Viso triangolare
- Mento a punta
- Padiglioni auricolari lievemente retrorotati
- Accenno a pectus excavatum
- Clinodattilia del V dito delle mani
- Cute chiara con reticolo venoso sottostante visibile

# TRATTAMENTO

Alla EC di 5 anni e 6 mesi inizia terapia con GH (SGA nota 39)

- Norditropin 33 mcg/kg/die 6 gg/settimana

## Follow-up ogni 6 mesi:

- **auxologico** → **peso, statura, telarca, pubarca**
- **strumentale** → **età ossea (metodo di Greulich & Pyle, annuale)**
- **ematochimico** → **Emocromo, FT4, TSH, glicemia, emoglobina glicata, IGF-I**



All'EC 8 anni e 1 mese compariva telarca 2° stadio, pubarca 2° stadio.

L'età ossea (sempre in ritardo di circa 18 mesi rispetto alla EC) appariva notevolmente avanzata, corrispondente a 9 anni e 9 mesi.

Al controllo precedente l'età ossea risultava di 6 anni e 6 mesi ad EC di 7 anni e 6 mesi.

Dopo effettuazione di test di stimolo con LHRH che mostrava risposta puberale (LH>FSH) ed ecografia pelvica (utero ed ovaie puberi) si associava al trattamento con GH terapia con analogo LHRH (3,75 mg i.m. ogni 28 giorni).

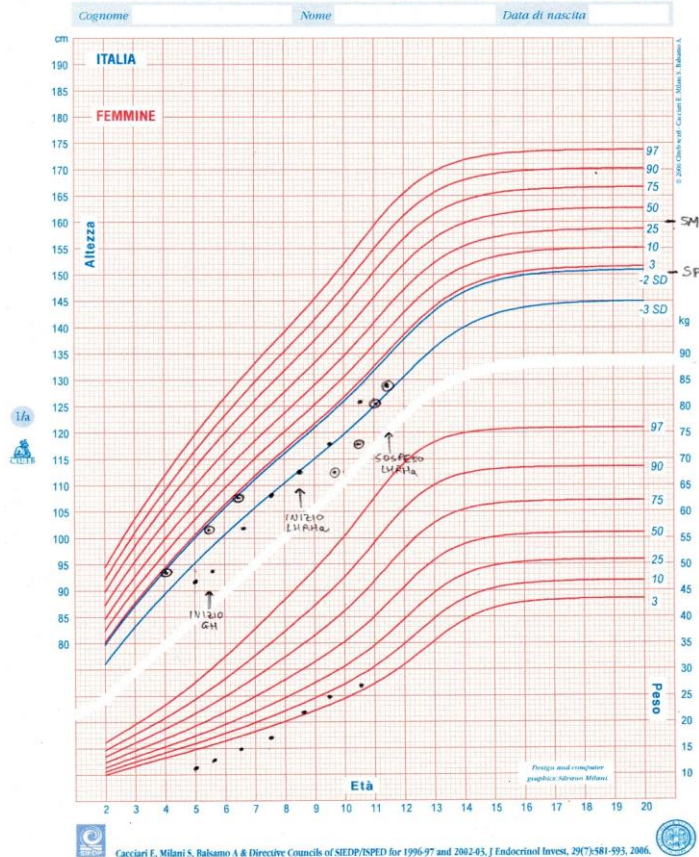


L'ultimo controllo effettuato dopo 3 anni di terapia combinata con GH + analogo LHRH, avvenuto all'EC di 11 anni e 6 mesi, mostrava:

- Statura 129 cm (- 2.7 DS), Peso 27 kg
- Telarca 2° «soffice» bilaterale, Pubarca 3°-4°, peluria ascellare +++
- Età ossea 11 anni e 6 mesi

In accordo con i genitori si decideva di sospendere terapia con analogo LHRH e proseguire trattamento con GH.

Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Ad EC di 11 anni e 6 mesi A.  
sospende terapia con LHRHa

Prosegue terapia con GH e follow-up

- = età ossea
- = statura

La sindrome di Silver Russell ha una frequenza stimata intorno a 1/30.000-1/100.000 nati. Maschi e femmine sono affetti in egual misura. Nella maggioranza dei casi il paziente è l'unico soggetto affetto della propria famiglia.

Nel 35-50% dei casi la sindrome è causata da anomalie dei geni localizzati a livello del braccio corto del cromosoma 11 (11p5). La metilazione della regione 11p15 è spesso alterata. Nel 7-10 % dei casi si verifica una disomia uniparentale (UPD) a livello del cromosoma 7. Nel 40% dei casi non si riesce ad individuare una causa genetica.

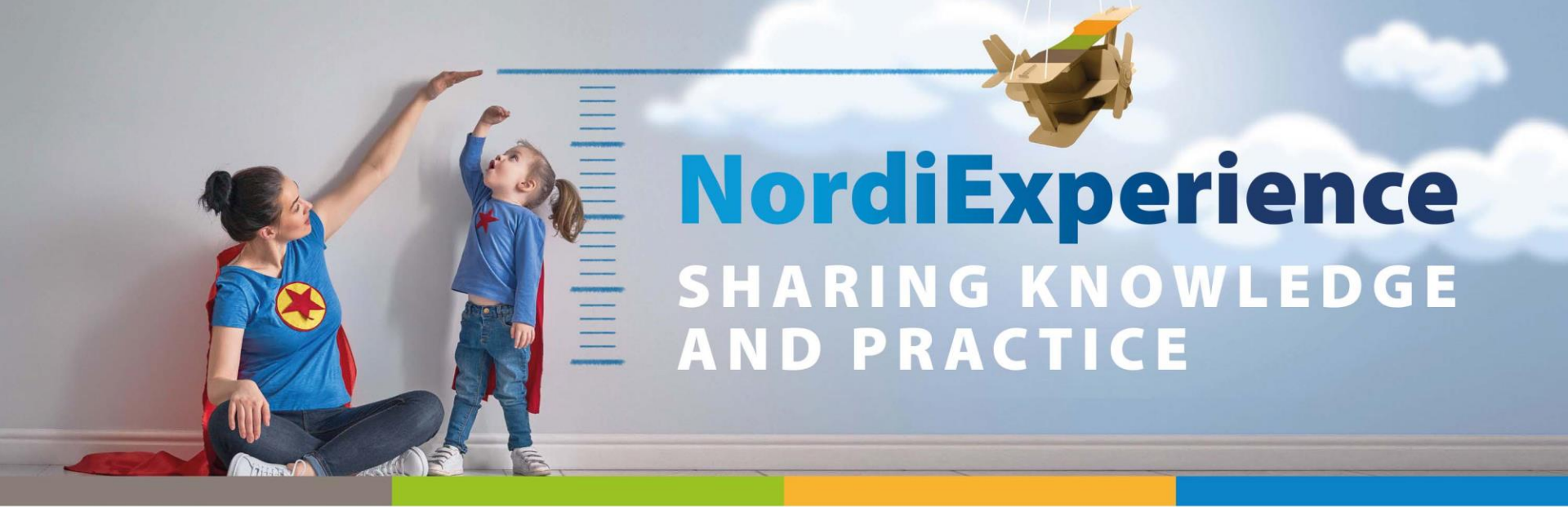
Di solito non è possibile la diagnosi prenatale in quanto la maggior parte dei casi è sporadica.

La diagnosi clinica di sindrome di Silver Russell può essere posta in base alla presenza di almeno quattro dei seguenti criteri:

- Ritardo di crescita intrauterino (IUGR)/o neonato con basso peso per l'età gestazionale (SGA);
- 
- Lunghezza/statura post natale molto al di sotto della norma (inferiori al 3° centile);
- Normale circonferenza cranica (compresa tra il 3° e il 97° centile per l'età);
- Fronte prominente;
- Asimmetria degli arti, del corpo e/o del volto;
- Difficoltà alimentari e/o indice di massa corporea basso.

# CONCLUSIONI

La sindrome di Silver Russell rappresenta una condizione nella quale alla estrema bassa statura si associa molto frequentemente uno sviluppo puberale precoce. Pertanto, cercare di promuovere il maggior guadagno staturale possibile tramite trattamento con GH prima dell'inizio dello sviluppo puberale rappresenta uno degli obiettivi prioritari nella gestione di questi pazienti. La paziente descritta è purtroppo giunta alla nostra osservazione molto tardi, verosimilmente per una sorta di «convinzione» da parte del pediatra di famiglia riguardo lo sviluppo staturo/ponderale estremamente deficitario presente nella sindrome. Spetta proprio al pediatra di famiglia, invece, svolgere un ruolo molto importante nel supportare queste famiglie e incoraggiarle all'invio allo specialista di questi bambini che comunque possono beneficiare del trattamento con GH, sia da un punto di vista metabolico che da un punto di vista auxologico.



# Un bambino SGA con deficit di GH

*Dott.ssa Giovanna Municchi  
Clinica Pediatrica Università di Siena*

# ABSTRACT

Descriviamo il caso di un bambino SGA che ha presentato anche deficit di GH. Il deficit di GH è stato sospettato in base al riscontro di valori di IGF-I ai di sotto delle 2 DS per età, anche se la velocità di crescita risultava nella norma. Il bambino ha mostrato, e sta continuando a mostrare, una eccellente risposta alla terapia con GH. La Nota AIFA 39 prevede nel bambino SGA il trattamento con GH a partire dal 4° anno di età. Nel nostro caso la terapia è stata iniziata al 3° anno di vita e ciò ha permesso un recupero staturale ottimale legato proprio all'inizio tempestivo della terapia. Al fine di ottenere un recupero staturale ottimale è infatti fondamentale intraprendere la terapia con GH il più precocemente possibile.

# SGA (Small for Gestational Age)

Viene definito SGA il neonato con un peso e/o una lunghezza alla nascita  $\leq -2$  DS ( $<3^{\circ}$  centile) per l'età gestazionale, in accordo alle tavole di Bertino.

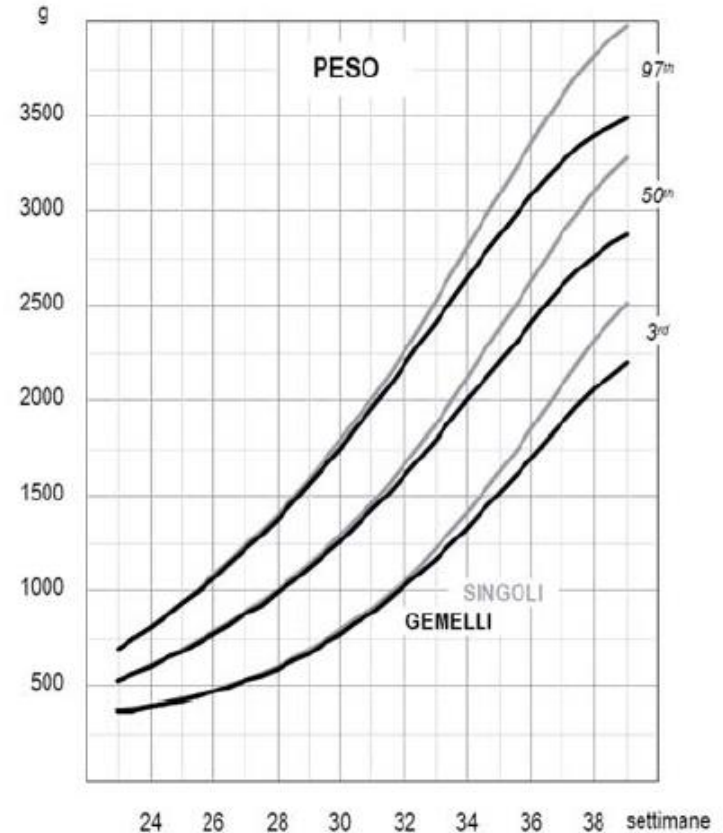
Di solito la maggior parte dei bimbi nati SGA (85-90%) presenta una crescita di recupero ("catch-up growth") che permette loro di raggiungere un normale percentile in peso e in altezza entro 2-3 anni. Tale recupero è massimo nei primi 6-12 mesi di vita. Quelli però che non recuperano (circa il 10%) sono destinati a rimanere permanentemente al di sotto del  $3^{\circ}$  percentile.



G. giunge alla nostra osservazione alla EC di 2 anni e 7 mesi per valutazione dello scarso accrescimento staturo-ponderale.

Nato alla 37° settimana, cesareo  
gemellare. Genitori non consanguinei  
PN 1900 g (<3° centile)  
Gemello PN 2200 g (10° centile)

In accordo alle curve di Bertino per i nati bigemini (INes 2009) G. risulta SGA



EC 2 anni e 9 mesi

- Statura 84 cm (-2.5 DS)
- Peso 11 kg (<3° centile)
- Statura bersaglio 25° centile
- Esami di routine nella norma

EC 3 anni e 3 mesi

- Statura cm 86 (-2.5 DS), peso 11,5 kg (<3° centile)
- IGF-1 ai limiti bassi della norma per età

Alla EC di 3 anni e 3 mesi sono stati effettuati i test di stimolo per la valutazione della secrezione del GH:

- Test di stimolo con arginina: picco GH 6,9 ng/ml
- Test di stimolo con clonidina: picco GH 5,8 ng/ml.

In accordo alla Nota AIFA 39 si considera deficitario un valore di GH dopo test di stimolo < 8 ng/ml.

Dopo aver eseguito RMN ipotalamo-ipofisaria risultata negativa, è stata posta diagnosi di deficit di GH idiopatico

## TRATTAMENTO

Alla EC di 3 anni e 8 mesi inizia terapia sostitutiva con GH:

- Norditropin 35 mcg/kg/die 6 gg/settimana

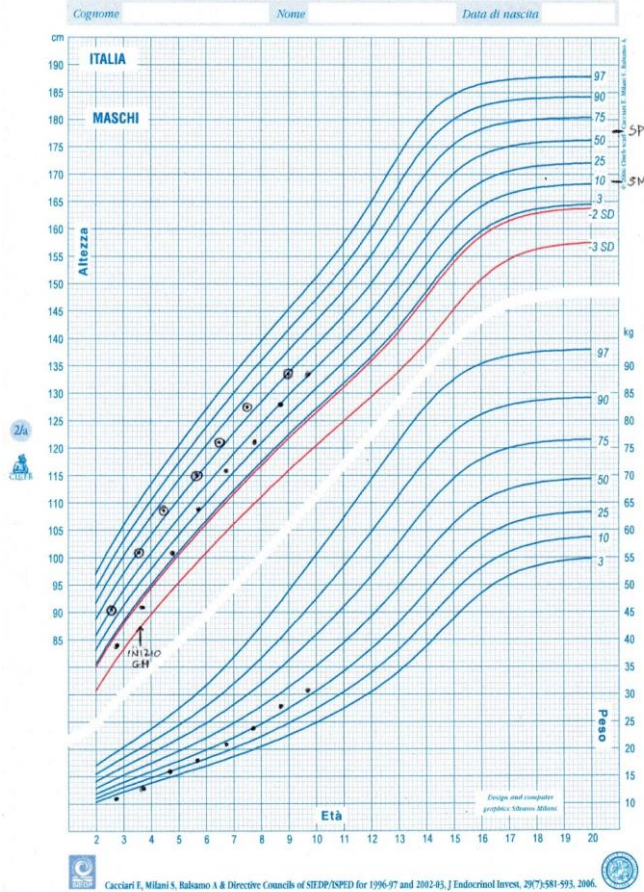
Statura 91 cm (-2.5 DS), Peso 14 kg (<3°centile)

## Follow-up ogni 6 mesi:

- auxologico → peso, statura, sviluppo puberale
- strumentale → età ossea (metodo di Greulich&Pyle, annuale)
- ematochimico → Emocromo, FT4, TSH, glicemia, emoglobina glicata, IGF-I



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



G. prosegue terapia con GH, mostrando una eccellente risposta alla terapia, con un ottimo recupero sia staturale che ponderale.

Ultimo controllo:

EC 9 anni e 9 mesi

Statura cm 133,5 (25 centile)

Peso kg 31 (25 centile)

Età ossea: 9 anni

Prepubere

⊙ = età ossea

• = statura

## CONCLUSIONI

L'identificazione dei neonati SGA che non recuperano statura e/o peso è importante perché questi bambini presentano un'aumentata morbidità e mortalità nel periodo neonatale, ed un aumentato rischio di alterazioni metaboliche e cardiovascolari durante l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta (coronaropatie, ipertensione arteriosa, ictus, insulino-resistenza, intolleranza glucidica, diabete mellito).

Questi bambini possono beneficiare degli effetti positivi del trattamento con GH, sia relativamente alle alterazioni metaboliche che relativamente all'accrescimento staturale/ponderale, tanto più precocemente esso viene iniziato. Anche se il deficit di GH nel bambino SGA è piuttosto raro (descritte lievi anomalie del profilo secretorio circadiano, una frequenza più alta dei picchi secretori, una riduzione della loro ampiezza, elevate concentrazioni basali tra i picchi), è comunque consigliabile valutare la possibilità di una tale alterazione al fine di poter iniziare prontamente la terapia sostitutiva con GH. Il nostro paziente ha potuto beneficiare di un inizio tempestivo e precoce della terapia sostitutiva e questo gli ha permesso l'eccellente recupero staturale.