



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE



NordiExperience

**SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE**

Una bimba SGA che cresce «troppo» bene

Claudia Giavoli

***UOC Endocrinologia-Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Policlinico, Milano
Dip.to di Scienze Cliniche e di Comunità-Università degli Studi di Milano***

ABSTRACT

- ❖ I bambini SGA rappresentano una popolazione molto eterogenea
- ❖ Riportiamo il caso di una bambina SGA inviata al nostro Ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica all'età di 3,9 anni per bassa statura
- ❖ La gestione multidisciplinare della piccola ha permesso un corretto inquadramento clinico e genetico e un adeguato approccio terapeutico.

BACKGROUND INDICAZIONE

- ❖ Il 5-10% dei neonati nasce SGA, di questi circa il 10% non presenta un adeguato di recupero staturale, il cosiddetto “catch-up growth”, che in genere si completa entro i 2-4 anni di età, con il conseguente rischio di bassa statura in età adulta.
- ❖ I bambini nati SGA meritano un attento follow-up auxologico, soprattutto perché qualora non si verificasse il recupero staturale, la terapia con ormone della crescita (rhGH) si è dimostrata efficace e sicura

BACKGROUND INDICAZIONE

❖ La nota AIFA 39, che in Italia regola prescrizione e rimborsabilità della terapia con rhGH, ha approvato dal 2014 il trattamento nei bambini SGA, secondo i criteri conformi alle linee guida dell'EMA:

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

PRESENTAZIONE DEL CASO

- ❖ La piccola C. giunge alla nostra osservazione all'età di 3,9 anni, inviata dai colleghi dell'Ambulatorio di follow-up a partenza neonatale del nostro Ospedale per bassa statura.
- ❖ C. nasce a 35 settimane di età gestazionale, con TC, da gravidanza caratterizzata da ritardo di crescita intrauterino.
- ❖ Alla nascita: peso 1622 gr (**-2,07 SDS**), lunghezza 43 cm (-1,37 SDS)
- ❖ Genitori non consanguinei, di origine marocchina. Quartogenita, non patologie di interesse endocrino o genetico. MPH 160 cm (-0,44 SDS)

PRESENTAZIONE DEL CASO: prima valutazione

- ❖ EC 3,9 anni, HT 89,1 cm (-3,06 SDS WHO, -2,52 SDS Tanner), peso 9,7 kg, BMI 12,2 kg/m² (-2,6 SDS)

Inoltre:

- ❖ Dolicocefalia, bozze frontali prominenti, naso a sella, filtro lungo, micrognazia.
- ❖ Ritardo psicomotorio, effettua psicomotricità 2 volte alla settimana, alimentazione riferita regolare.

Richiediamo:

- esami e radiografia mano e polso per studio dell'età ossea
- valutazione genetica
- controllo clinico a 6 mesi

PRESENTAZIONE DEL CASO: seconda valutazione

- ❖ EC 4,7 anni, HT 93,5 cm (**-3,06 SDS WHO, -2,57 SDS Tanner**), peso 10,5 kg, BMI 12,0 kg/m² (-2,7 SDS), VC 5,4 cm/anno (**-1,1 SDS**), prepubere
- ❖ Esami: TSH 2,7 U/L, FT4 nella norma, IGF-I 34 ng/ml (35-190), emocromo, funzione epatica e renale, proteine totali nella norma, screening celiachia negativo
- ❖ RX mano e polso: EO RUS TWII 4 anni
- ❖ Dopo visita genetica esegue:
 - cariotipo: 46XX
 - FISH 4p16.3 e 15q11.2 negative
 - Metilazione 15q11.13 negativa
- RMN encefalo: lieve riduzione cervelletto-verme inferiore; corpo calloso lievemente assottigliato; nella norma la regione ipotalamo-ipofisaria.

DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE e TERAPIA

- ❖ **Endocrinologo:** bassa statura e riduzione della velocità di crescita in bambina nata piccola per età gestazionale → indicazione a terapia con rhGH per bassa statura in SGA secondo nota AIFA 39
- &
- ❖ **Genetista:** caratteristiche dismorfiche, alterazioni RMN encefalo, ritardo psicomotorio → indicazione ad ulteriori approfondimenti genetici

C. inizia terapia con rhGH alla dose di 0,035 mg/kg/die e si esegue prelievo per CGH-array

FOLLOW-UP

6 mesi di terapia:

- ❖ EC 5,6 anni, HT 101,1 cm (-2,31 SDS WHO); peso 13,2 kg, BMI 12,9 kg/m² (-1,8 SDS), **VC 9,2 cm/anno**, pre-pubere
- ❖ Esami: glu 75 mg/dl, HbA1c 36 mmol/mol, IGF-I 154 mcg/L (55-190)

Vista la crescita e i livelli di IGF-I viene confermata terapia con rhGH (dose 0,028 mg/kg/die)

12 mesi di terapia:

- ❖ EC 6,1 anni, HT 106,3 cm (-1,78 SDS); peso 14 kg, BMI 12,4 kg/m² (-2,3 SDS), **VC 10 cm/anno**, pre-pubere
- ❖ Esami: glu 78 mg/dl, HbA1c 38 mmol/mol, IGF-I 150 mcg/L (55-190)

Vista la crescita e i livelli di IGF-I viene confermata terapia con rhGH (dose 0,027 mg/kg/die)

FOLLOW-UP

18 mesi di terapia:

- ❖ EC 6,6 anni, HT 111,3 cm (-1,41 SDS WHO); peso 17 kg, BMI 13,7 kg/m² (-1,13 SDS), **VC 9,3 cm/anno**, pubertà: **B2**, PH1, AH1. Dose rhGH: 0,023 mg/kg/die
- ❖ **Test LHRH:** LH basale 0,8 mIU/L. picco 28 mIU/L, FSH basale 3,8 mIU/L, picco 12,1; estradiolo 12 ng/L, IGF-I 180 ng/ml (55-190)
- ❖ **Ecografia addome inferiore:** utero con diametro longitudinale di 43 mm, rima endometriale sottile, ovaio dx 0,6 ml, ovaio sx 0,7 ml, con millimetrici follicoli primordiali
- ❖ **RX polso:** EO RUS TWII 7,2 anni

Diagnosi (l'endocrinologo): pubertà precoce vera in bambina SGA → inizia terapia con analoghi del GnRH, prosegue terapia con rhGH

FOLLOW-UP

- ❖ **Esito array-CGH:** microdelezione della regione 14q32 sul cromosoma di origine paterna, coinvolgente numerosi geni soggetti ad imprinting

Diagnosi (il genetista): SINDROME DI TEMPLE

condizione genetica rara legata ad un difetto di imprinting. Descritta per la prima volta nel 1991 in un maschio con disomia uniparentale paterna del cr 14. Descritti in seguito altri casi, alcuni dei quali hanno delezioni cr 14 dell'allele paterno, compreso DLK1 e un cluster di «imprinted genes» contigui (GTL2/MEG3, RTL1, MEF8, DIO3).

Paternally Inherited *DLK1* Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty

Dauber et al

J Clin Endocrinol Metab, May 2017, 102(5):1557–1567

	SINDROME DI TEMPLE	CPP non sindromica
DIFETTO GENETICO	UPD 14q	Deficit DLK1 (del)
IUGR	SI	NO
BASSA STATURA	SI (74-94%)	SI (30%)
DISMORFISMO FACCIALE	SI	NO
MACROCEFALIA	SI	NO
MANI E PIEDI PICCOLI	SI	NO
ANOMALIE NEUROLOGICHE	SI	NO
SOVRAPPESO/OBESITA'	SI (11-40%)	SI
CPP	SI (90%)	100%

FOLLOW-UP

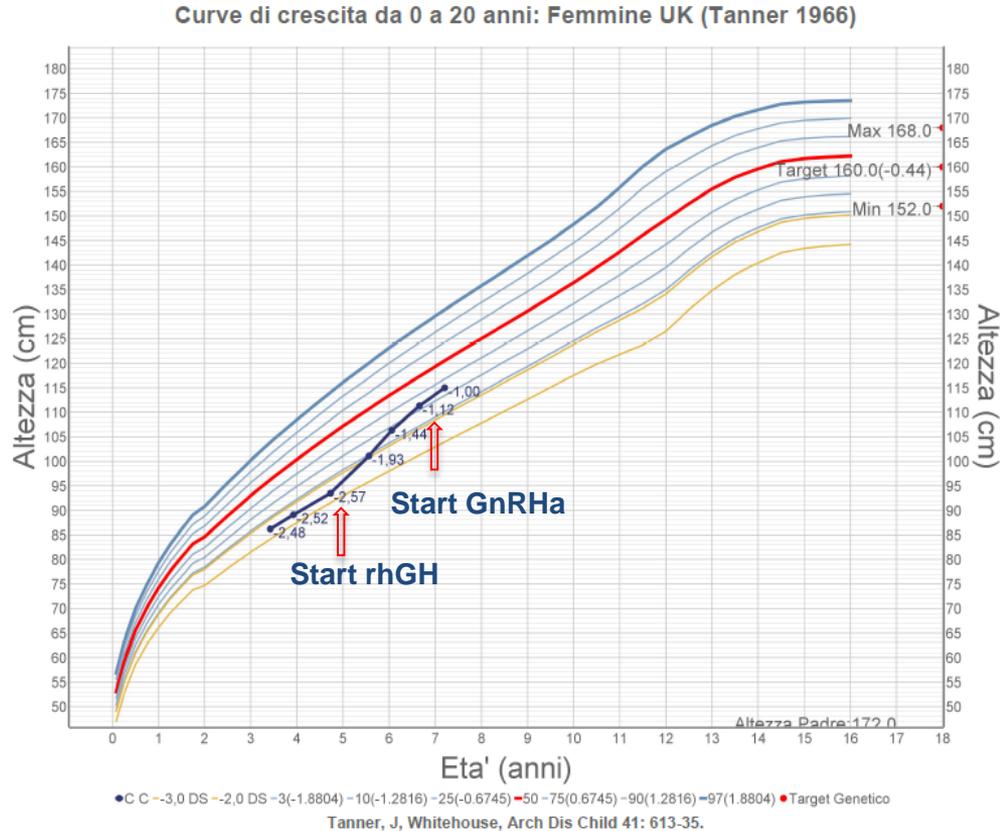
24 mesi rhGH-6 mesi GnRH analogo:

- ❖ EC 7,2 anni, HT 111,3 cm (-1,26 SDS WHO); peso 18 kg, BMI 14,5 kg/m² (-1,1 SDS), **VC 7,5 cm/anno**, pubertà: **B2**, PH1, AH1. Dose rhGH: 0,022 mg/kg/die
- ❖ Esami: LH <0,3 mU/L, FSH 0,8 mU/L, estradiolo <5 ng/L, glicemia 86 mg/dl, HbA1c 38 mmol/mol, IGF-I 195 (65-225)

Prosegue GnRH 3,75 mg/28 gg; si aumenta rhGH a 0,025 mg/kg/die

FOLLOW-UP: le curve di crescita

Per una visione globale



CONCLUSIONI

- ❖ Questo caso conferma come la popolazione di bambini SGA sia eterogenea
- ❖ La maggior parte dei bambini nati SGA non ha una eziologia definita alla nascita.
- ❖ Esistono numerose condizioni genetiche che possono portare a ritardo di crescita pre- e post-natale.
- ❖ Il follow-up clinico auxologico è fondamentale per individuare in bambini SGA che non manifestano catch-up growth; è altrettanto importante valutare, caso per caso, la necessità di eseguire indagini genetiche mirate