

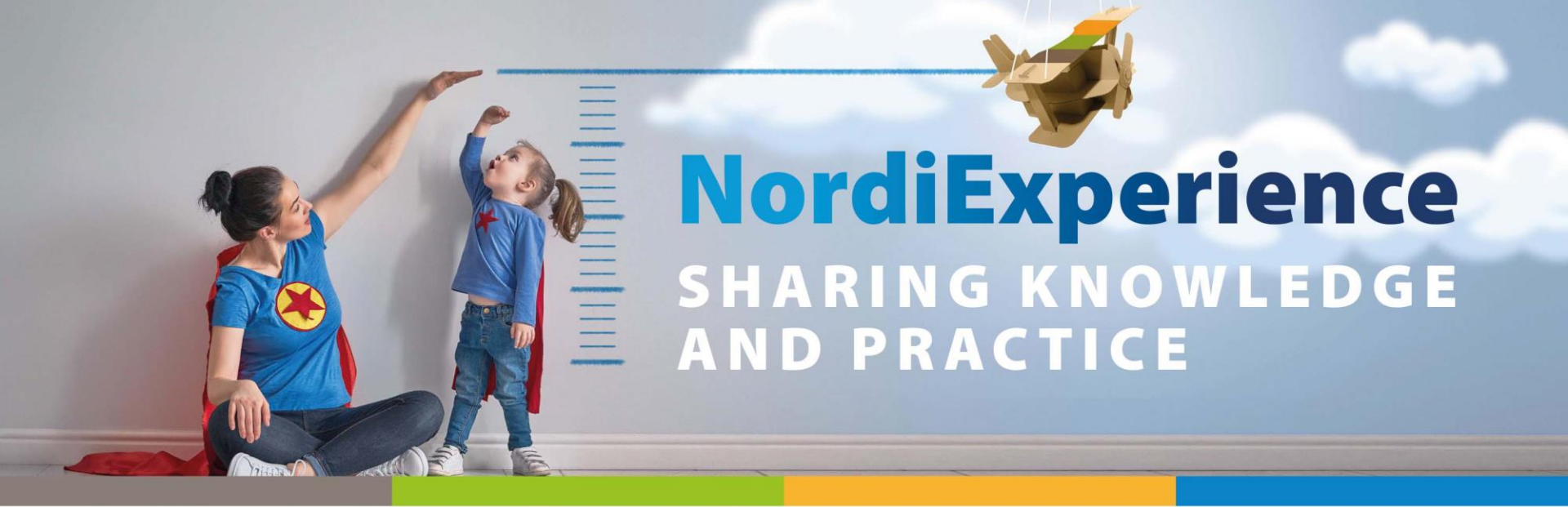
NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

Una bambina che “cresce poco”...

Roberto Gastaldi

Endocrinologia Pediatrica - IRCCS Giannina Gaslini Genova



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE AND PRACTICE

ABSTRACT

Presentiamo il caso di una bambina che è giunta alla nostra osservazione per una crescita statura-ponderale patologica correlata, secondo il pediatra di famiglia, al basso peso per l'età gestazionale (SGA) ed al ritardo di crescita intrauterino (IUGR).

La valutazione clinico-auxologica e gli esami ematochimici eseguiti hanno tuttavia evidenziato una eziopatogenesi più complessa alla base del ritardo di crescita, il basso peso per l'età gestazionale ed il ritardo di crescita intrauterino rappresentavano soltanto uno dei fattori causali .

La cronologia degli eventi e la sequenza dei risultati degli esami diagnostici, conferiscono al caso clinico un aspetto peculiare e, crediamo, anche interessante dal punto di vista didattico.

La terapia, o meglio le terapie instaurate hanno portato ad un soddisfacente risultato in termini di outcome auxologico

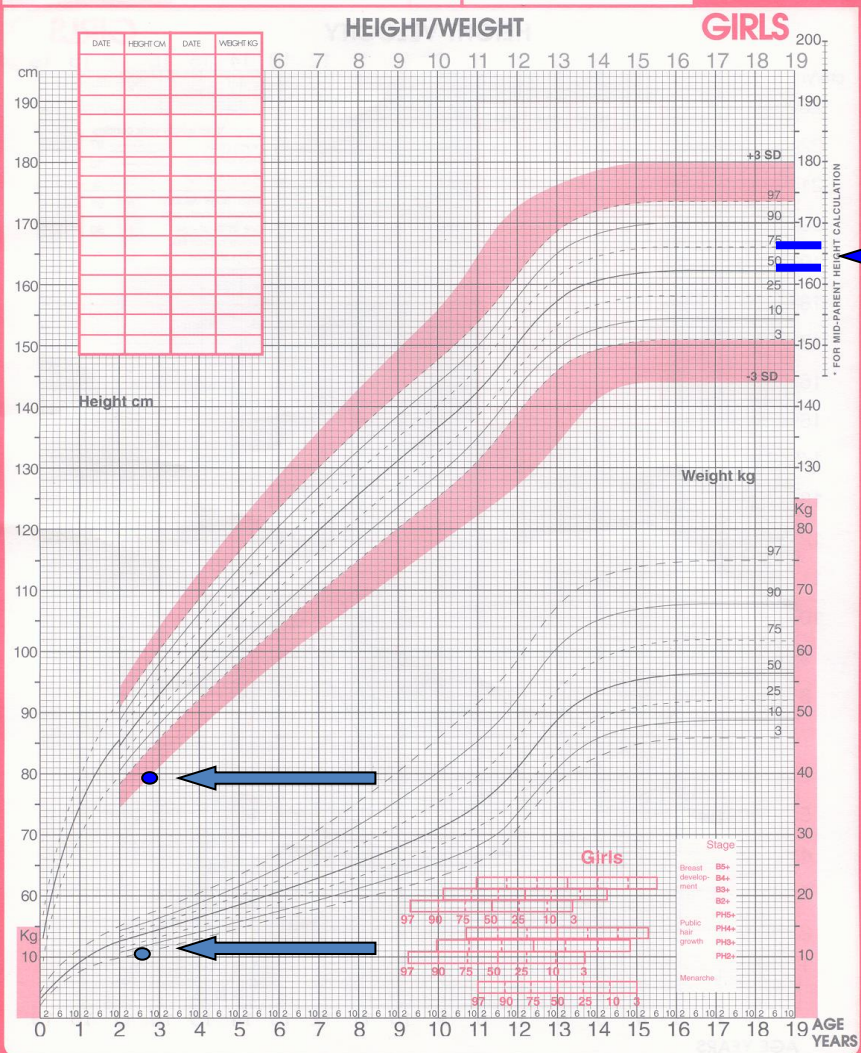
CASO CLINICO

A.C. femmina terzogenita, nata alla 40° settimana età gestazionale da TC iterativo, storia di restrizione di crescita intrauterina dalla 30° settimana. Genitori non consanguinei, statura madre cm 162, menarca 13 anni, statura padre cm 180. Peso alla nascita 2.250 g (-2.89 SDS), lunghezza 46 cm (-2.34 SDS): neonato di Basso Peso per Età Gestazionale (SGA) con Ritardo di Crescita Intrauterino (IUGR)

La bambina ha due fratelli maschi sani (7 e 10 anni) con crescita staturale nei limiti della norma per sesso ed età.

La bambina ha presentato fin dai primi mesi di vita problemi di alimentazione con frequenti rigurgiti e crescita staturale deficitaria. I genitori riferiscono storia di infezioni delle prime respiratorie correlate con l'ingresso al "Nido", episodi di otite trattate con antibiotico terapia, non vengono segnalati episodi di infezione delle vie urinarie.

A.C. è giunta alla nostra osservazione all'età di 2 anni e 6 mesi, inviata dal pediatra di famiglia, con richiesta di valutazione auxo-endocrinologica: lunghezza cm 81, statura cm 79 (-2.85 SDS), peso kg 10 (-2.38 SDS), BMI 15.8 (-0.2 SDS), circonferenza cranica 45,9 cm, impubere. Facies sui generis con impianto delle orecchie più basso, palato ogivale, dismorfismo ungueale. Obiettività poco significativa al torace e all'addome, soffio sistolico 2/6 auscultabile lungo la linea margino-sternale sinistra con le caratteristiche di un soffio funzionale, polsi femorali apprezzabili e simmetrici. La valutazione neurologica era negativa



Situazione Auxologica della paziente rispetto alle curve dei percentili (Tanner) per la popolazione generale di sesso femminile

ESAMI SIGNIFICATIVI

- Anemia microcitica ipocromica (Hb 9.9 g/dL, MCV 71.4 fL)
- Sideropenia (35 ug/dL), Ferritina indosabile (<5 ng/mL)
- TSH 5.6 microU/mL (v.n. 0.5-4.2), fT4 11,2 pg/mL (v.n.9-17) con autoimmunità tiroidea negativa
- Anticorpi anti transglutaminasi >200 U, confermati in due determinazioni (v.n.<20). IgA nella norma per l'età
- Anticorpi anti endomisio positivi
- Biopsia di Mucosa Duodenale: Reperti Microscopici compatibili con **Malattia Celiaca**: Mucosa duodenale con atrofia dei villi intestinali di grado moderato e severo, con parziale appiattimento del profilo mucoso ed iperplasia delle cripte, che si presentano lievemente distanziate e disallineate. Gli enterociti di superficie mostrano ridotta altezza. Aumentata la quota linfocitaria intraepiteliale CD3 e CD8 positiva..”
- Diagnosi di Celiachia
- Avvia dieta priva di glutine



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

Nonostante la diagnosi di Celiachia, era nostra convinzione che la causa dell'importante deficit di crescita staturale non potesse essere spiegato soltanto con questa diagnosi, inoltre alcuni elementi anamnestici e peculiarità fenotipiche ci hanno fatto pensare ad una possibile Disgenesia Gonadica, pertanto abbiamo

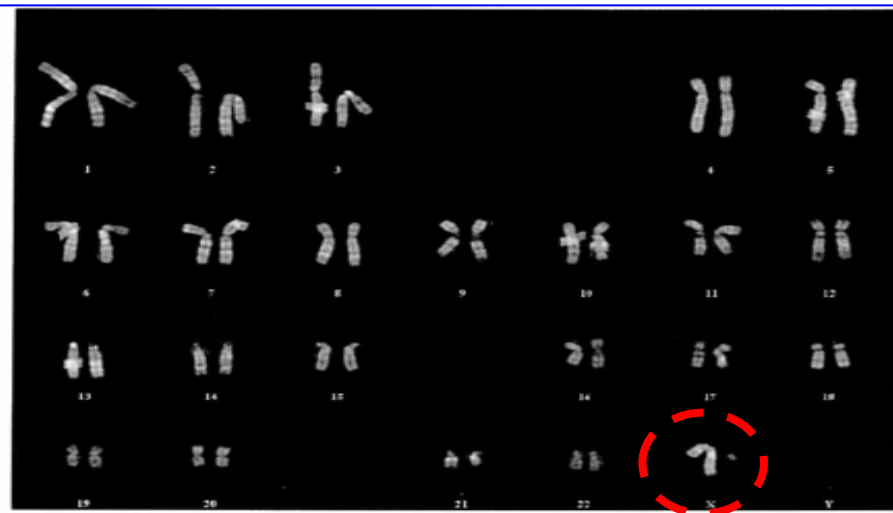
ESEGUITO CARIOTIPO

CARIOTIPO

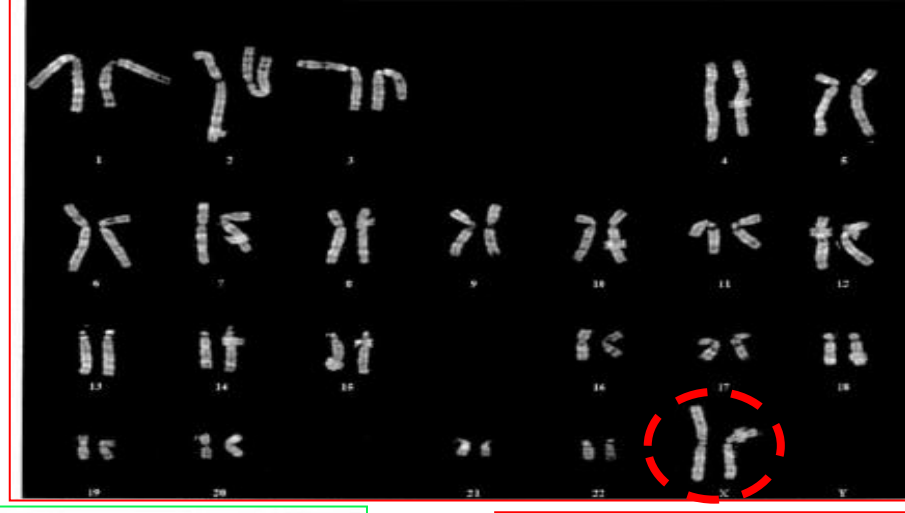
Materiale	SANGUE PERIFERICO
Cariotipo	mos45,X[14]/46,X,i(X)(q10)[9]/46,X,r(X)[7]
Diagnosi	CARIOTIPO A MOSAICO CON PRESENZA DI TRE LINEE CELLULARI, UNA A 45 CROMOSOMI CON MONOSOMIA X, L'ALTRA A 46 CROMOSOMI CON UN CROMOSOMA X NORMALE E UN ISOCROMOSOMA DEL BRACCIO LUNGO DEL CROMOSOMA X, LA TERZA A 46 CROMOSOMI CON UN CROMOSOMA X NORMALE E UN CROMOSOMA X AD ANELLO
Bandeggio	QFQ
Risoluzione bande	400
Metafasi analizzate	30

FISH

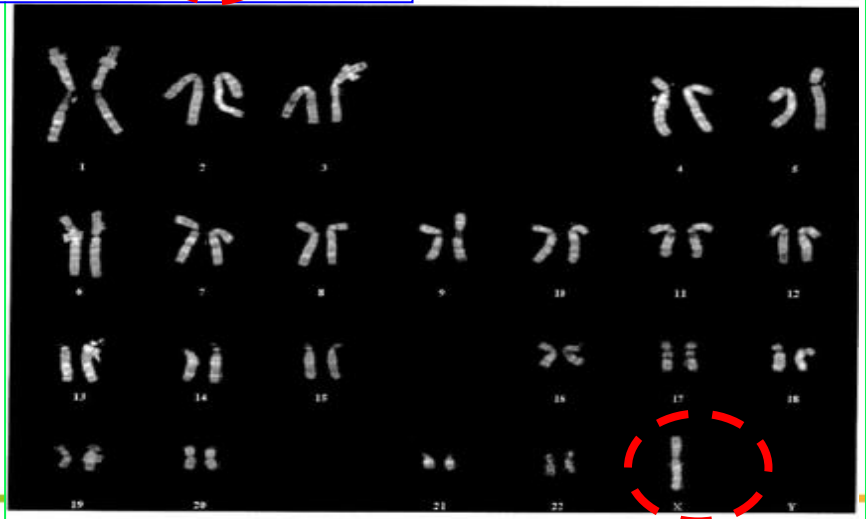
Materiale	SANGUE PERIFERICO
Risultato FISH	mos45,X/46,X,i(X)(q10).ish(DXZ1++)/46,X,r(X).ish(DXZ1+)
Sonde utilizzate	CEPX Vysis
Conclusioni	Il piccolo cromosoma ad anello risulta derivato dal cromosoma X per la presenza di segnale positivo per la sonda relativa al centromero della X. L'isocromosoma risulta dicentrico per la presenza di due segnali positivi .



Carlotipo: 46,X,r(X)



Carlotipo: 46,X,i(X)(q10)



Carlotipo: 45,X

DIAGNOSI AGGIORNATA

- Sindrome di Turner con assetto cromosomico peculiare
- Celiachia
- Ipertireotropinemia Isolata

ESAMI DI SCREENING PREVISTI NELLA SINDROME DI TURNER

Rx mano e polso sinistro per età ossea: ritardo della maturazione ossea di circa 1 anno rispetto all'età cronologica, non evidenza di deformità di Madelung, brevità relativa del 5°metacarpo

Ecografia renale e vie urinarie: non evidenza di malformazioni a carico del rene e delle vie urinarie

Screening Cardiologico: valutazione clinica sostanzialmente negativa (soffio 2/6 funzionale), ECG normale morfologia, ECG Holter: ritmo sinusale normofrequente. Ecocardiogramma:normali parametri anatomici e funzionali.

Screening Audiologico: normoacusia bilaterale

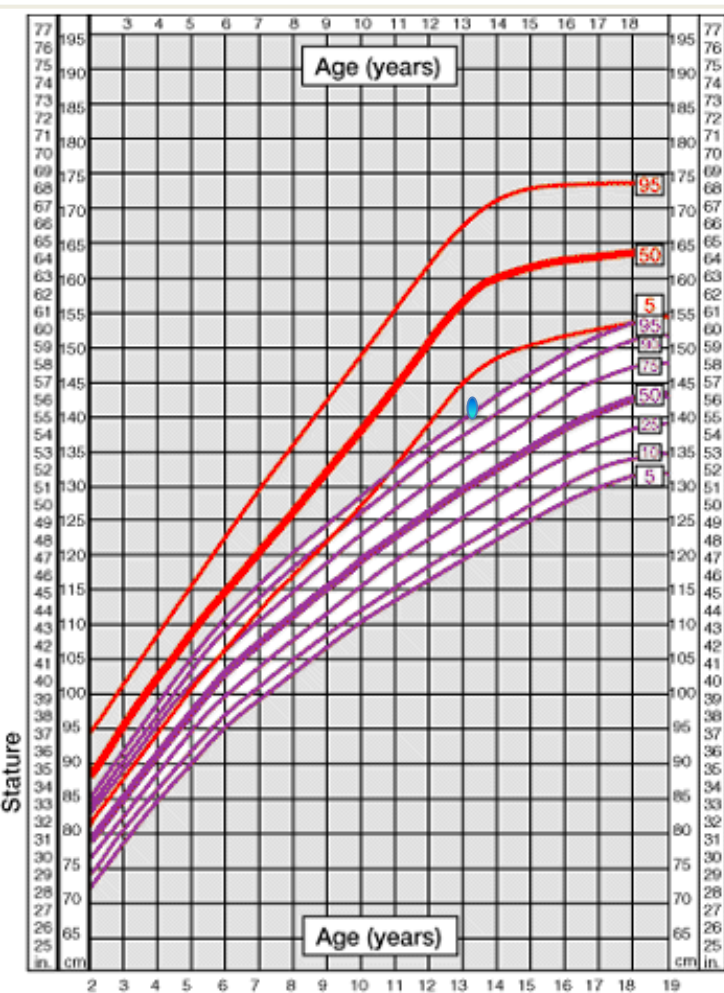
Ecografia pelvica: non sicure immagini riferibili ad ovaie, utero presente di normale morfologia e dimensioni per l'età

Ecografia Tiroidea: tiroide normale per morfologia e dimensioni. Minima disomogeneità strutturale

TERAPIA

- E' stata avviata terapia con ormone della crescita (Norditropin Simplex) 45 microg/kg/die per 6 giorni alla settimana. La terapia era ben tollerata, non è stato riferito alcun effetto avverso. Considerata la patologia, vi è stata una soddisfacente risposta alla terapia in termini di miglioramento della velocità di crescita staturale.
- La bambina ha proseguito con ottima aderenza la dieta priva di glutine (anticorpi anti transglutaminasi sempre negativi)
- All'età di 10 anni e 8 mesi evidenza di positività dell'autoimmunità tiroidea (anticorpi anti tireoperossidasi 718 UI/mL (v.n. <55), anticorpi anti tireoglobulina 50.4 UI/mL (v.n. <40), Ipotiroidismo Subclinico (TSH 9.8 uU/mL, v.n.0.5-4.2), fT4 9.2 pg/mL (vn 9-17). E' stata avviata terapia con L- Tiroxina 25 mcg/die
- La mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari all'età di 12 anni e 4 mesi, i valori di LH e FSH (rispettivamente 12,6 e 24,2 U/L,v.n. LH 0.1-4; v.n. FSH 0.5-3.7), l'evidenza ecografica di una piccola gonade a destra e la mancata visualizzazione della controlaterale, ci ha indotto ad aggiungere alla terapia in atto Estrogeni transdermici a basse dosi (1/4 cerotto da 25 ug, pari a 6.2 ug/die) al fine di indurre lo sviluppo puberale. Questa terapia ha determinato la comparsa del telarca e la successiva progressione dei caratteri sessuali secondari

FOLLOW UP



All'età cronologica di 13 anni e 2 mesi la statura era cm 140.8 (+ 2 SDS, rispetto ai percentili per sindrome di Turner), peso 40 kg, BMI 19.6 (+1.2 SDS), sviluppo puberale compatibile con uno stadio Tanner 4, età ossea 13 anni. Non era ancora comparso il primo sanguinamento vaginale, non ancora avviata terapia progestinica

Prosegue terapia con ormone della crescita alla posologia di 45microg/kg/die in 7 somministrazioni settimanali. IGF1 442.20 ng/mL (v.n. 104.9-515.9)

Buon compenso tiroideo (TSH 1,8 uU/mL), la terapia con L-tiroxina era stata aumentata a 25 e 50 mcg a giorni alterni

Anticorpi anti transglutaminasi sempre negativi (< 2 UI/L) indicativi di buona aderenza alla dieta priva di glutine

SINDROME DI TURNER E TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA

- Il trattamento con ormone biosintetico di crescita (rGH) nella sindrome di Turner determina in media un incremento staturale di circa 5-8 cm in un periodo di terapia compreso fra 5 e 7 anni.
La posologia dell'rGH in Europa è di 45-50 µg/kg/die
- La statura finale sarà tanto maggiore se:
 - la terapia viene iniziata precocemente
 - i genitori sono di alta statura
 - la posologia dell'rGH sarà quella indicata dalle linee guida
 - sarà sufficientemente prolungato il periodo di terapia prima dell'induzione della pubertà.
- La letteratura scientifica ha confermato l'efficacia ed il buon profilo di sicurezza della terapia con rGH nella sindrome di Turner, con benefici non solo in termini di miglioramento della velocità di crescita, ma anche su composizione corporea e mineralizzazione ossea.

Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Gravholt CH, Eur J. Endocrinol 2017

CONCLUSIONI

Il caso presentato ci è sembrato molto peculiare, la bambina descritta presentava infatti diverse caratteristiche che potevano essere causa del ritardo di crescita staturo-ponderale: il basso peso per età gestazionale (SGA) con ritardo di crescita intrauterino, la celiachia e la sindrome di Turner con assetto cromosomico particolare.

La diagnostica è stata particolarmente avvincente vista la cronologia degli eventi che si sono succeduti, il cariotipo è stato eseguito sia perché si trattava di una femmina con bassa statura patologica, sia perché vi erano tratti fenotipici che erano suggestivi per sindrome di Turner. Vi era inoltre il dato anamnestico di otiti ricorrenti e la possibile associazione con la celiachia, oltre alla tiroidite autoimmune giovanile insorta successivamente.

La terapia con ormone biosintetico della crescita, avviata in età relativamente precoce, associata alla dieta priva di glutine ed alla L-tiroxina, hanno determinato un risultato soddisfacente in termine di recupero della velocità di crescita staturale. Lo sviluppo puberale è stato indotto intorno ai 12 anni di età con basse dosi di estrogeni transdermici. Questa terapia, ben tollerata, ha determinato la comparsa dei caratteri sessuali secondari.

Considerata la maturazione ossea e la mancata comparsa del primo sanguinamento vaginale, riteniamo che il processo di crescita e sviluppo debba ancora essere completato, pertanto la statura finale della ragazza si collocherà, verosimilmente, ai limiti alti dei percentili di crescita per le ragazze affette da sindrome di Turner ed intorno al terzo percentile rispetto ai percentili della popolazione generale per il sesso femminile.