



## **Promoviendo Interdisciplinariamente la Atención Integral de Adolescentes y Jóvenes**

**“ Nuevos horizontes en la terapia con hormona de  
crecimiento” -**

**“Nuovi orizzonti nella terapia con Ormone della  
Crescita”**

**Piernicola Garofalo**

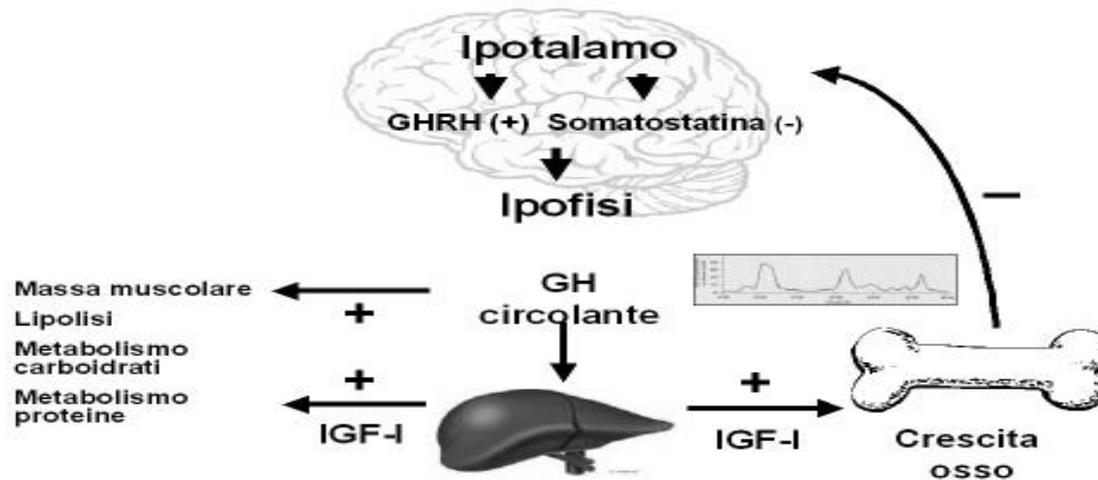
Presidente Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza

El Bolsòn – Rio Negro 27 Aprile 2016

# Buenos Aires - Marzo 2103



# AZIONI DEL GH - Ormone della Crescita



## SINTESI PROTEICA

Collabora con gli ormoni tiroidei, con gli ormoni sessuali steroidei e con l'IGF-1

al **processo di sviluppo e accrescimento dell'apparato scheletrico**

Garantisce il trofismo muscolare ed osseo nell'adulto

## TESSUTO ADIPOSO

**Il GH favorisce la mobilizzazione dei grassi,**

- Stimolando la lipolisi.
- Aumentando l'ossidazione degli acidi grassi,
- Favorendo il dimagrimento e la sintesi di corpi chetonici nei tessuti

## METABOLISMO GLUCIDICO EFFETTI CONTROINSULARI

**La somministrazione cronica di GH ha effetti iperglicemizzanti con:**

- Ridotta utilizzazione di glucosio,
- Ridotta glicogenosintesi
- Insulino resistenza

# Cause di bassa statura

- Bassa Statura Idiopatica (Idiopathic Short Stature)
- S. di Noonan
- S. di Silver Russel
- Mal. Croniche: Crohn, celiachia, artrite giovanile, deprivazione psicosociale
- Displasie ossee scheletriche
- Ritardo costituzionale di crescita
- **Deficit di GH**
- **SGA (small for gest. age)**
- **IRC (chronic renal failure)**
- **S. di Turner**
- **S. di Willi Prader**
- **Deficit gene SHOX**

# GH Treatment: Pediatric International Indications

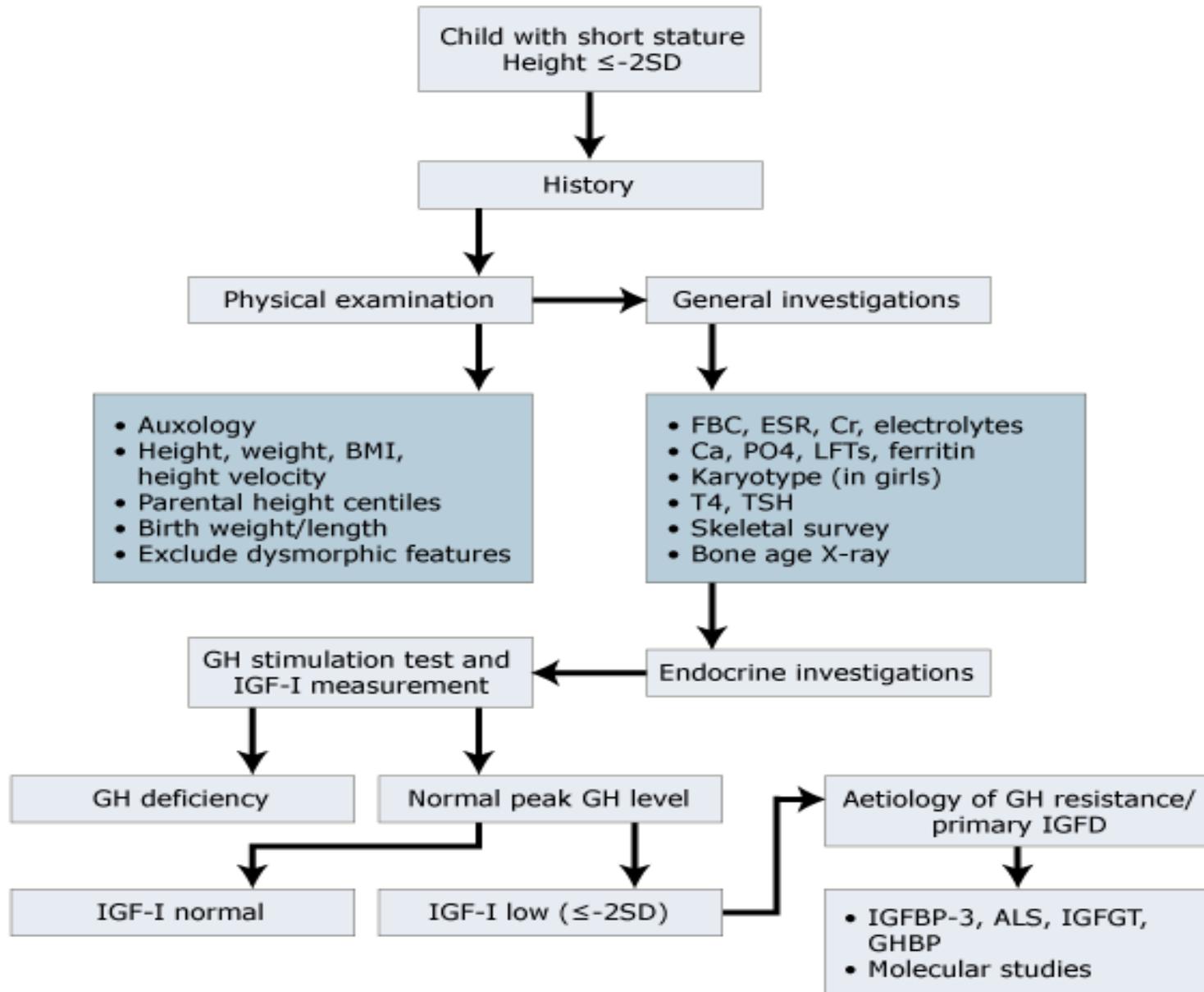
## European Medicine Agency (Europe)

- Growth hormone deficiency.
- Chronic kidney disease.
- Turner syndrome.
- Small-for-gestational age infants (who fail to catch up to the normal growth percentiles).
- Prader-Willi syndrome.
- SHOX gene haplo-insufficiency.

## US Food & Drug Administration (USA)

- Growth hormone deficiency.
- Chronic kidney disease.
- Turner syndrome.
- Small-for-gestational age infants (who fail to catch up to the normal growth percentiles by 2-4 years).
- Prader-Willi syndrome.
- SHOX gene haplo-insufficiency.
- **Idiopathic short stature (height >2.25 SD below the mean who are unlikely to catch up in height).**
- **Noonan syndrome.**

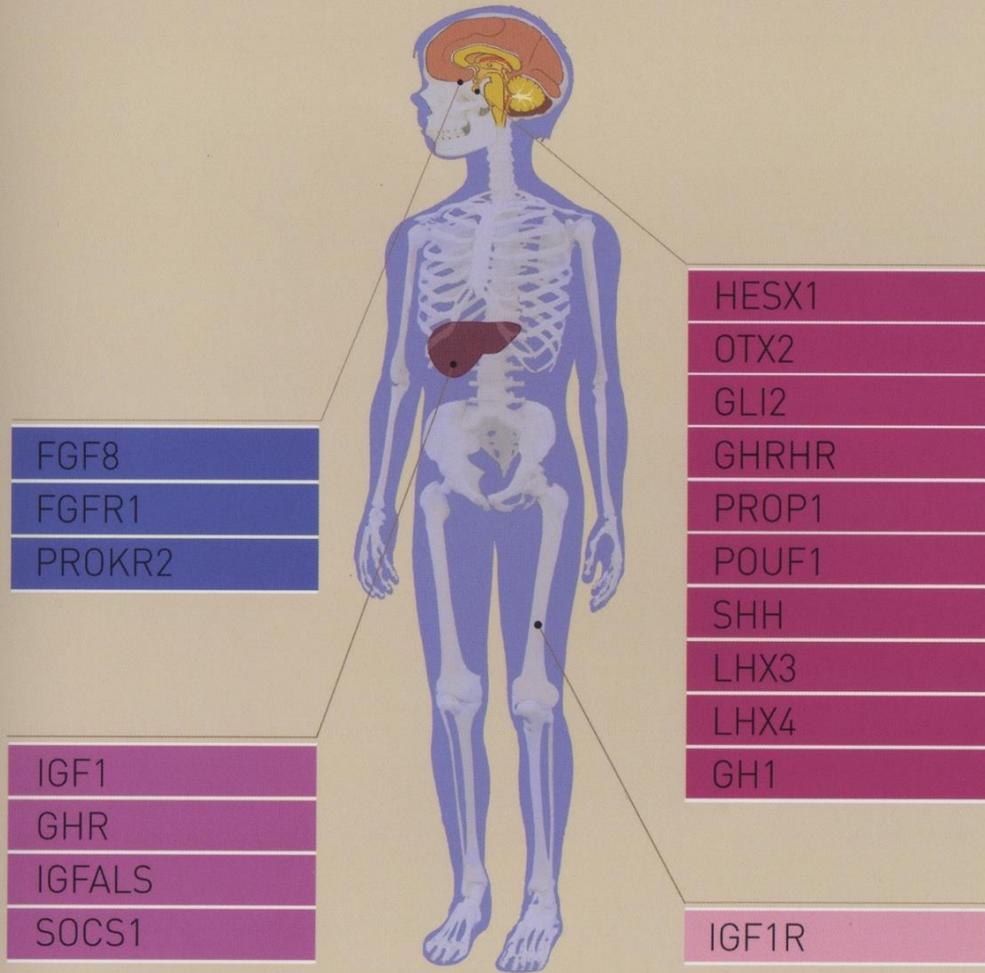
# Valutazione del bambino con bassa statura



# Diagnosi di Deficit di GH

- Storia clinica
- Bassa statura/Velocità di Crescita
- Ritardo della Età ossea (almeno 1 anno)
- Sistema IGF
- Ridotta risposta di GH a due stimoli farmacologici
- RMN
- Analisi molecolare

# G Geni dell'asse ipotalamo-ipofisi-GH.



OTX2: Deficit ipofisario multiplo

GLI2: S. di Pallister-Hall

GHRHR: Deficit isolato di GH

GH1: Deficit isolato di GH, S.di Kowarski

PROP1: Panipopituitarismo

POUF1: Panipopituitarismo

LHX3: Panipopituitarismo

LHX4: Panipopituitarismo

IGF1: Ritardio di crescita associato a sordità

GHR: S. di Laron

SOCS1: Bassa statura idiopatica

FGF8: S. di Kallmann

PROKR2: S.di Kallmann

# Ruolo della epigenetica nella bassa statura

**Centinaia di geni sono in causa nel determinare la statura di un individuo**

**L'importanza è anche nella espressione genica e non nella sequenza genica (epigenetica)**

Metilazione del DNA e modificazioni istoniche possono reagire rendendo la regolazione epigenetica più fine e complessa: es. "Imprinting genomico"

La disregolazione dell'imprinting 11p15 è causa della **S. di Silver Russell** e della **S. di Beckwith-Wiedemann**; il locus 15 q11-q13 è invece responsabile della **S. di Prader Willi**

GHD

Normale



R  
I  
C  
R  
A



**18-11-2010: Serie generale - n. 270**  
**NOTE 39: Growth Hormone (GH, somatotropin)**

***Considered periods of life:***

- 1. Neonatal period;***
- 2. Childhood;***
- 3. Transition phase;***
- 4. Adulthood.***

## Note 39: (1) Neonatal Period

- Evidence (MRI) of **malformations/lesions of hypothalamus-pituitary** region, plus **clinical and laboratory data** suggesting the diagnosis of congenital isolated or multiple hypopituitarism.

(GH treatment should be administered for at least 2 years; then, after no more than 3-month stop, auxological and laboratory parameters should be re-evaluated to determine if GH treatment should be continued and the therapy scheme).

# Deficit di GH Congenito: Aspetti Clinici

**Periodo Neonatale : LN e PN nella norma o lievemente ridotto**

- **Distress respiratorio (con asfissia)**
- **Ipoglicemia (soprattutto se associato a deficit di ACTH)**
- **Convulsioni**
- **Ittero prolungato a bilirubina coniugata**
- **Nistagmo**
- **Sepsi neonatale**
- **Nei maschi micropene, testicoli non discesi e/o ipoplasia scrotale (soprattutto se associato a deficit di gonadotropine)**
- **Parto podalico o presentazione podalica**

## Note 39: (2) Childhood

- 1) Short stature due to **GH deficiency**,
- 2) **Turner syndrome** (certainty by karyotype),
- 3) Short stature in **chronic renal insufficiency**,
- 4) Prepubertal individuals with **Prader-Willi syndrome** (certainty by genetics; BMI < 95<sup>o</sup> centile; normal respiratory function; no sleep apnea);
- 5) Children born **small for gestational age**.
- 6) Short stature in individuals with **SHOX gene insufficiency** (certainty by DNA analysis).

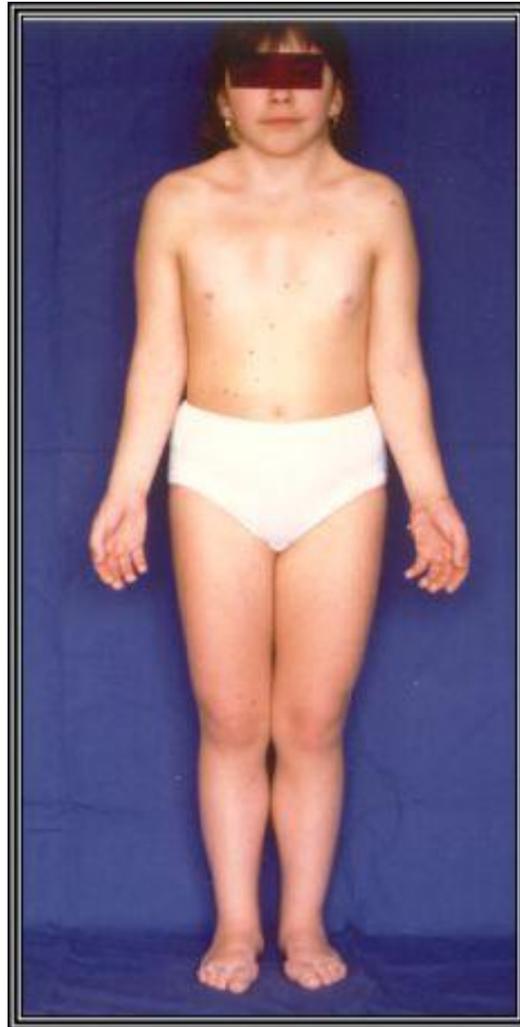
# SINDROME DI TURNER

Alterazioni del  
cariotipo(100%)  
(assenza totale o  
parziale del cromosoma  
X)

Ipostaturalità  
(95-100%)

Disgenesia gonadica  
(80-90%)

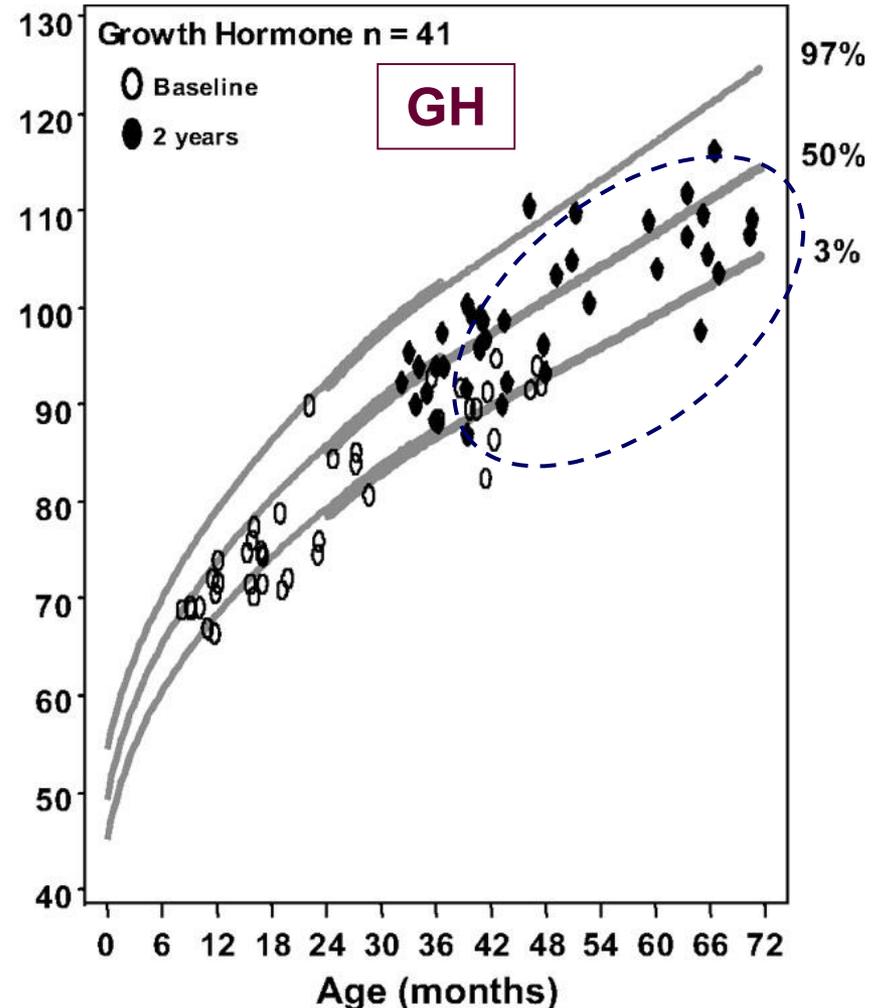
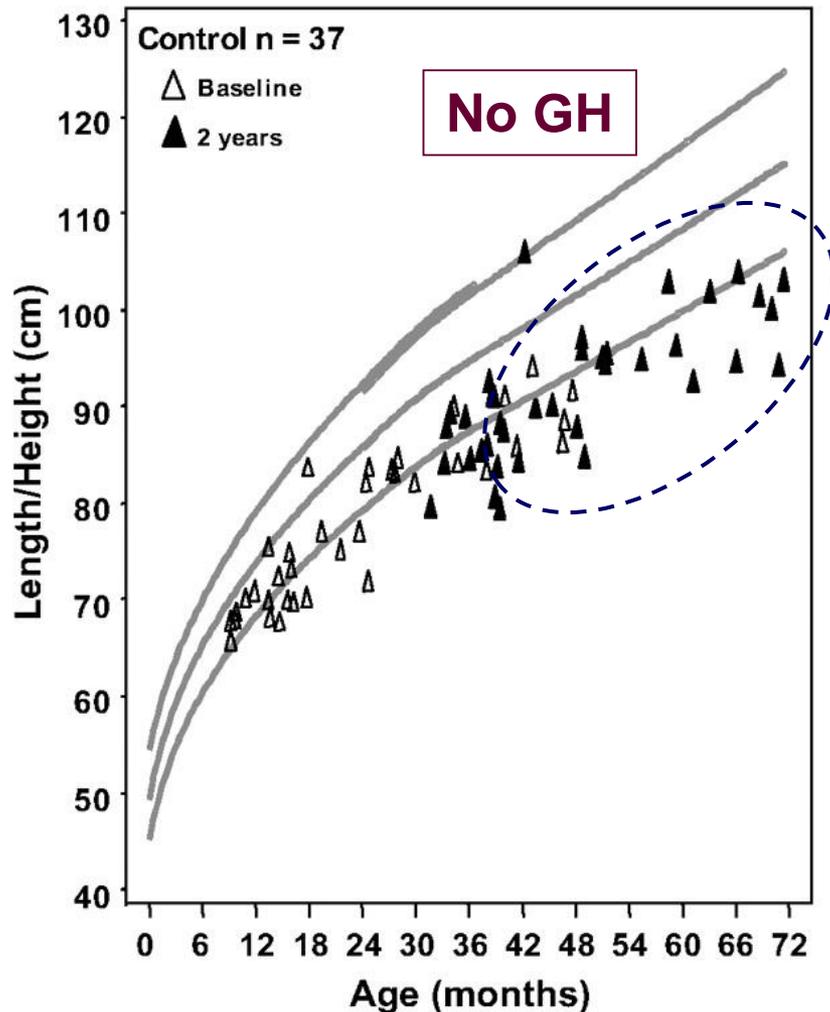
Anomalie cutanee  
(60-80%)  
(nevi melanocitici,  
cheloidi, unghie  
iperconvesse)



Anomalie somatiche  
(60-70%)  
(basso impianto orecchie,  
palato ogivale, *pterygium  
colli*, gomito valgo, torace  
a corazza)

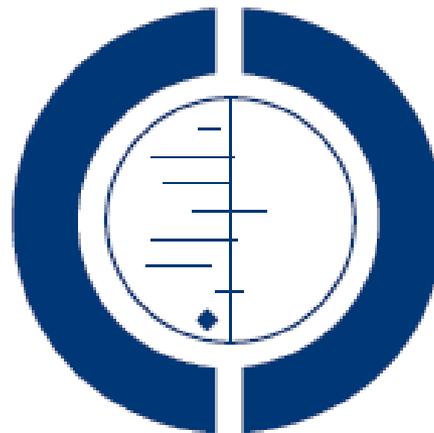
Anomalie viscerali  
(50-60%)  
(cuore, grossi vasi, rene e  
vie urinarie)

# Effect of GH therapy started at < age 4 yrs in patients with Turner syndrome



**Recombinant growth hormone for children and adolescents  
with Turner syndrome (Review)**

Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# Sindrome di Prader-Willi

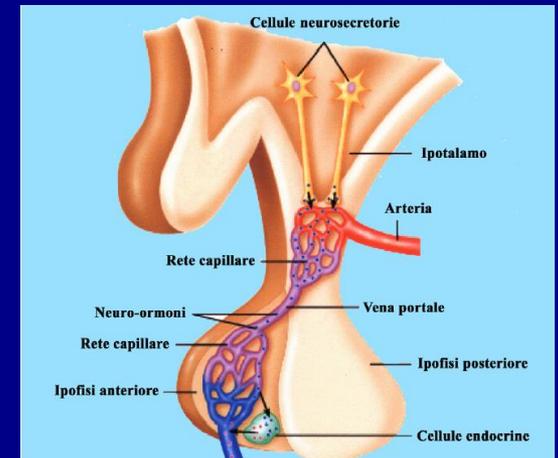
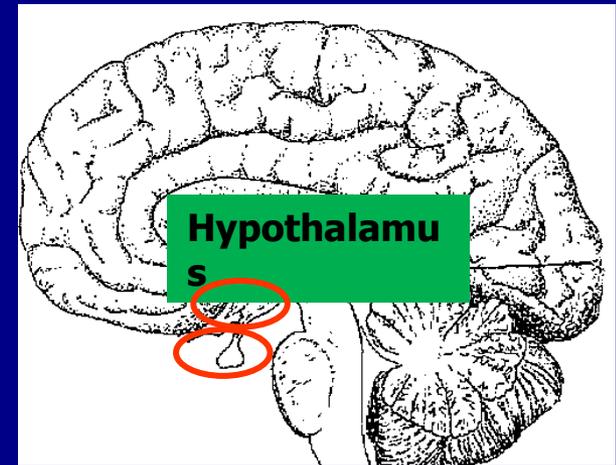


- **Ipotonia (in particolare in epoca neonatale) e difficoltà di alimentazione**
- **Acromicria**
- **Iperfagia**
- **Obesità centrale (con quantità di massa magra scarsa)**
- **Ritardo mentale**
- **Ipogonadismo**
- **Diabete tipo 2**
- **Ritardo di crescita**
- **Alterazione della secrezione di ormone della crescita**
- **Disturbi respiratori (apnee ostruttive da sonno)**

# Alterazione delle funzioni ipotalamiche nei pazienti con PWS

## Funzioni alterate:

- Secrezione endocrina
  - Ormone della crescita
  - Gonadotropine
  - Tiroide
  - Surrene
- Controllo dell'appetito (*iperfagia*)
- Disregolazione del Sistema Nervoso Autonomo
- Bilancio idro-elettrolitico
- Alterazioni del sonno notturno (*apnee centrali*)
- Riduzione della memoria a breve termine



# SINDROME DI PRADER-WILLI



1° stadio



2° stadio



- Il quadro clinico completo non è presente fin dalla nascita.
- Alcuni segni clinici più caratteristici si manifestano negli anni successivi.
- Ogni diversa epoca dello sviluppo si caratterizza per problematiche differenti.

# Clinica della PWS in rapporto alle diverse fasce di età

## Bambino

- Iperfagia
- Obesità
- Scoliosi
- Strabismo
- Acromicria
- Ipotonia (*migliorata*)
- Difficoltà di alimentazione
- Carie dentaria
- Bassa statura



## Adolescente

- Iperfagia e obesità
- Pubertà ritardata e/o incompleta
- Disturbi comportamentali
- Scoliosi/cifosi
- Skin-picking
- Acromicria
- Narcolessia e apnee notturne
- Carie e paradontopatie

# Clinica della PWS in rapporto alle diverse fasce di età

- Ricerca ossessiva di cibo
- *Obesità (anche molto grave)*
- Ipogonadismo/ritardo puberale
- Acromicria
- *Bassa statura (x il target genetico)*
- Osteoporosi
- *Carie e paradontopatie*
- Problemi comportamentali
- Skin-picking
- *Saliva densa e vischiosa*
- *Apnee e disturbi del sonno*
- *Alterazione metabolismo glucidico*
- *Ipertensione arteriosa*

## Età adulta



ORIGINAL ARTICLE

# Impairment of GH responsiveness to combined GH-releasing hormone and arginine administration in adult patients with Prader-Willi syndrome

G. Grugni\*, P. Marzullo†, L. Ragusa‡, A. Sartorio\*, G. Trifirò§, A. Liuzzit and A. Crinò¶ (on behalf of the Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology)

\*Department of Auxology and †Department of Internal Medicine, S. Giuseppe Hospital, Research Institute, Italian Auxological Institute Foundation, Verbania, ‡Department of Pediatric Endocrinology, Oasi Maria S.S., Research Institute, Troina (EN), §Department of Pediatric Endocrinology, S. Giuseppe Hospital, Milan, ¶Unit of Autoimmune Endocrine Diseases, Bambino Gesù Children's Hospital, Research Institute, Palidoro-Rome, Italy

## Summary

**Objective** It is unclear if poor health outcomes of adult patients with Prader-Willi syndrome (PWS) are influenced by GH deficiency (GHD). Few studies have been focused on PWS adults, but further information on the concomitant role of obesity on GH/IGF-I axis function is needed. The aim of our study was to investigate the prevalence of GHD in a large group of adult subjects with genetically confirmed PWS.

impaired GH response was combined with subnormal IGF-I levels in all PWS patients with GHD.

**Conclusions** Adult subjects with PWS had a reduced responsiveness to GHRH + ARG administration associated with reduced IGF-I levels. In addition, a severe GHD for age was demonstrated in a significant percentage of PWS subjects. These findings are in agreement with the hypothesis that a complex derangement of hypothalamus-pituitary axis occurred in PWS, and suggested that impaired GH secretion is not an artefact of obesity.

a

## BENEFITS OF GROWTH HORMONE THERAPY IN PWS



A 7-year-old unaffected sibling

His 8-year-old brother with PWS

Increases height and growth rate

Decreases body fat and body mass index (BMI)

Increases lean body mass

Increases body mineral density (BMD)

Normalizes the proportion of hand and foot size

Increases muscle development

Improves physical performance

Improves hypotonia

Increases resting energy expenditure (REE)

In the young could better modify phenotypic aspect

From S.B. Cassidy, D.J. Driscoll, E J Hum Genet, 2008

## ORIGINAL ARTICLE

# Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader–Willi syndrome: a meta-analysis

Ruth Sanchez-Ortiga\*†, Anne Klibanski\*‡ and Nicholas A. Tritos\*‡

\**Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA*, †*Department of Endocrinology, Hospital General Universitario Alicante, Alicante, Spain* and ‡*Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

## Summary

**Objective** Prader–Willi syndrome (PWS) is associated with GH deficiency, deleterious changes in body composition and function. As the effects of recombinant human GH (rhGH) in PWS adults have not been well established, we sought to conduct a meta-analysis of pertinent studies.

**Design** Meta-analysis of studies examining the effects of rhGH therapy in PWS adults.

**Patients** One hundred and thirty four PWS adults (75 men, 59 women).

**Measurements** Literature searches, including publications (PubMed, EMBASE and the Cochrane Register), and abstracts presented at meetings through July 2011 describing studies of rhGH therapy in PWS adults; 8/1194 articles, describing unique cohorts, were included. Two authors independently extracted data and examined study quality.

**Results** rhGH therapy for 12 months led to [weighted mean difference (95% CI)] decreased body fat [−2.91% (−3.90, −1.91)], visceral [−32.97 cm<sup>2</sup> (−55.67, −10.26)] and subcutaneous adiposity [−55.24 cm<sup>2</sup> (−89.05, −21.44)], and increased lean body mass (LBM) [2.41 Kg (1.32, 3.49)]. Similar changes in body fat [−2.89% (−4.69, −1.07)] and LBM [2.82 Kg (1.31, 4.33)] were found in longer studies. There were no changes in body mass index (BMI) or lipids. There was a small increase in fasting glucose [0.27 mmol/l (0.05, 0.49)] and trends towards higher fasting insulin [20.24 pmol/l (−0.55, 41.02)] and insulin resistance [HOMA: 0.60 (−0.04, 1.24)] after rhGH therapy for 12 months.

**Conclusions** In PWS adults, rhGH therapy led to decreased body adiposity and increased LBM without changes in BMI or lipids. There was a small increase in fasting glucose and trends towards higher insulin and insulin resistance.

# SGA

1. Definizione: neonato a termine ( $\geq 37^{\text{a}}$  settimana) con parametri auxologici (peso e/o lunghezza)  $< -2$  SD rispetto alla popolazione di riferimento
2. Incidenza: 5% dei neonati

Il 10 % dei neonati SGA/IUGR non presentano adeguato catch-up growth entro i primi 2 anni di vita (6-24 mesi)  
(statura finale  $< -2$  SD;  $< 12$  cm rispetto alla media della popolazione di riferimento)

- La **bassa statura** ed il ritardo di crescita nei bambini SGA:
  - Ridotta crescita durante l'infanzia
  - Anticipo Puberale



## Consensus conference

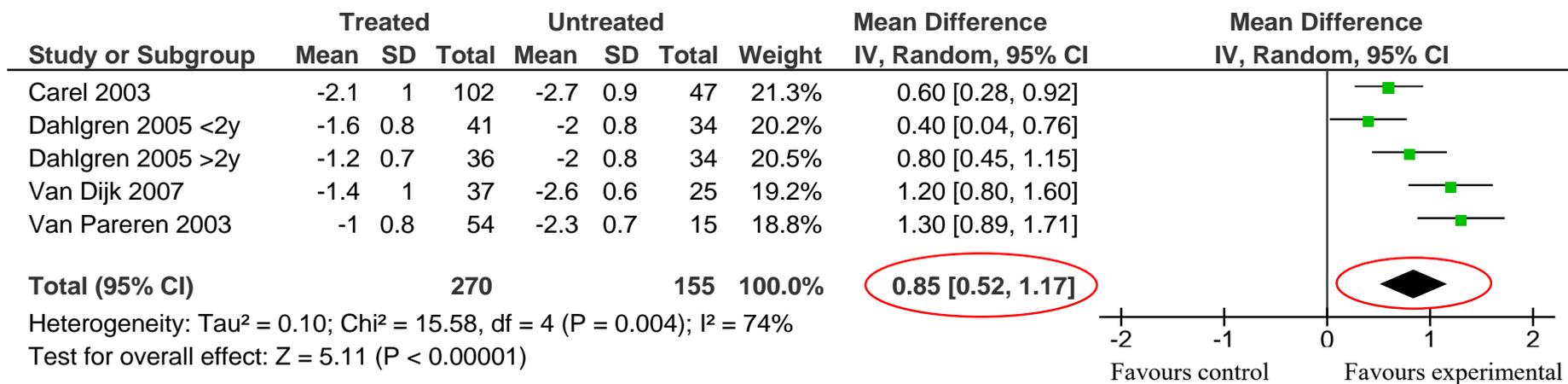


- *How do infants born SGA grow?*
  - They are shorter during childhood and as adults
    - ~-1 SD below mean
  - ~ 90% show sufficient catch-up growth (CUG) during the first 12 months to have length above – 2 SD
    - Preterm infants may take 4 years or more to achieve length in the normal range

**Table 5.** Use of growth hormone therapy in short children born SGA in the USA and Europe.

	<b>FDA approved indication in 2001</b>	<b>EMEA approved indication in 2003</b>
Age at start of treatment	2 years	4 years
Height SDS at start	Not stated	-2.5 SD
Growth velocity before treatment	No catch-up growth	Less than 0 SD for age
Reference to mid parental height	Not stated	Height SDS more than 1 SD below midparental height SDS
Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	70	35

# Results of metaanalysis for adult height in RCTs



# Il Gene SHOX

(Short stature Homeobo X-containing)

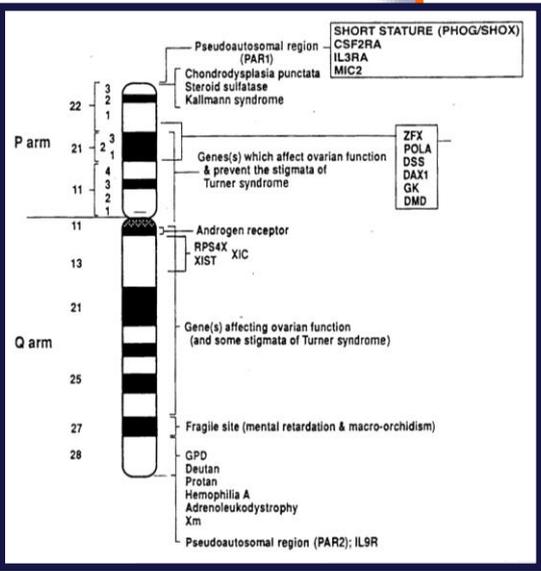
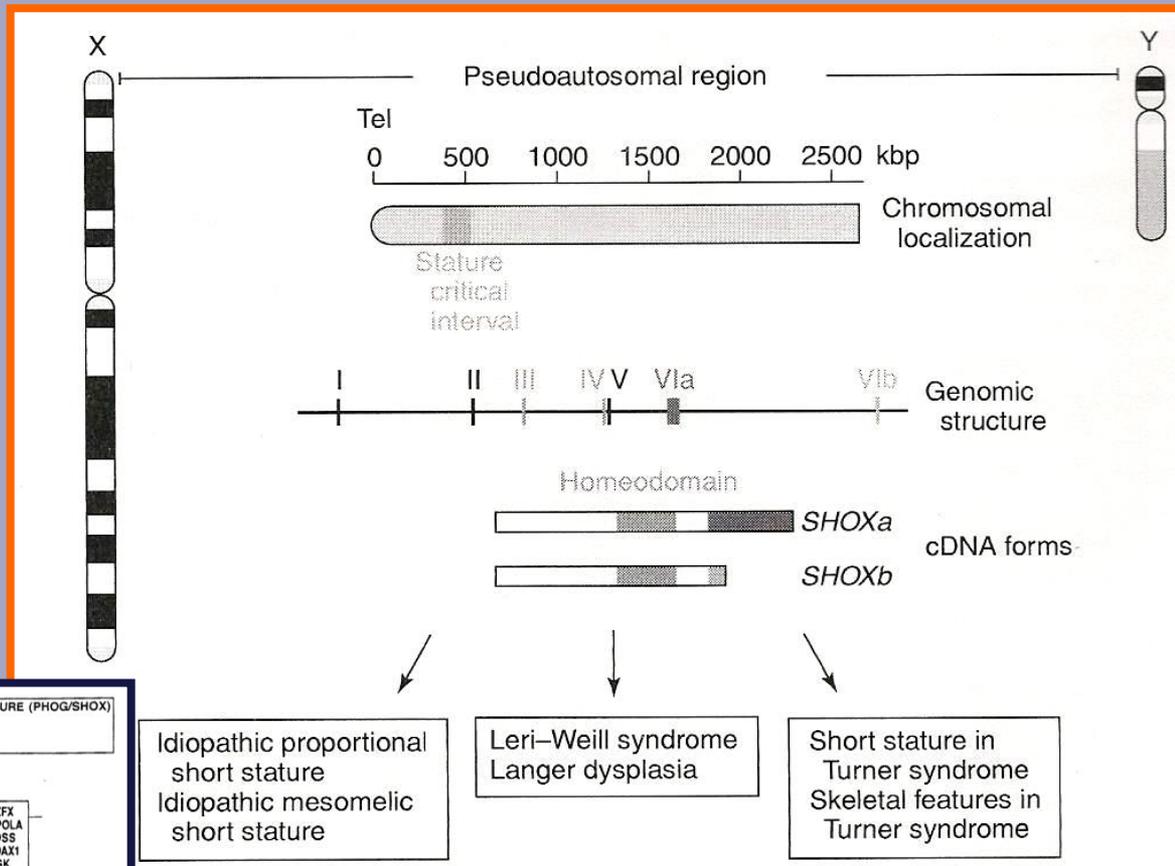
**1981** Davis - Esiste una porzione del cromosoma Y che se deleta determina bassa statura, la stessa porzione esiste anche sul cromosoma X.

**1993** Ogata - Il gene della crescita viene collocato nella regione pseudoautosomiale PAR.  
Short stature Homeobo X-containing

**1997** Rao - Viene clonato il gene della crescita a cui viene dato il nome SHOX.

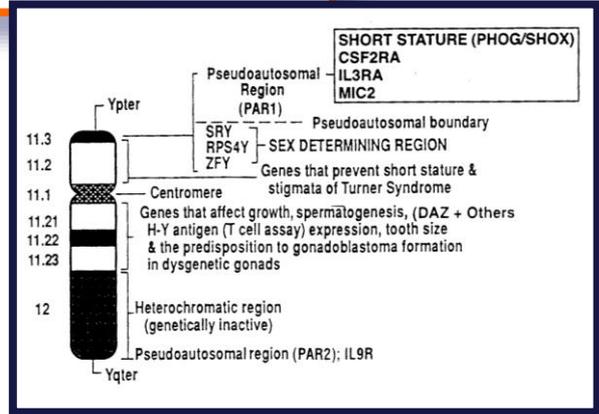
**1997** Ellison & Rao - Il gene SHOX viene espresso a livello dei fibroblasti del midollo





**Yp11.3**

**Xp22.32**





Langer syndrome

Léri-Weill syndrome

Turner syndrome

"Idiopathic" short stature\*

No *SHOX* gene



Solo 1 allele *SHOX* attivo

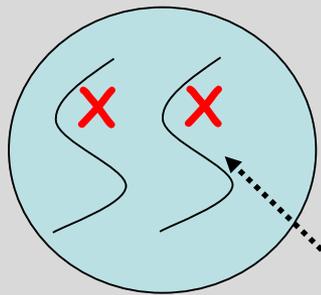


- Displasia scheletrica severa
- Grave bassa statura
- Colpisce sia i maschi che le femmine

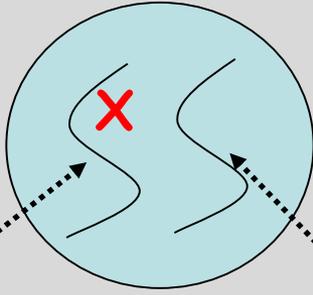
- Bassa statura con sproporzioni
- Deformità di Madelung
- Colpisce sia i maschi che le femmine

- Bassa statura
- Disgenesia ovarica, anomalie scheletriche, disturbi cardiaci e renali...
- Colpisce solo le femmine

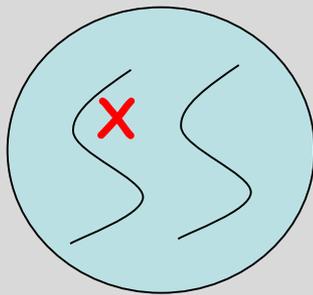
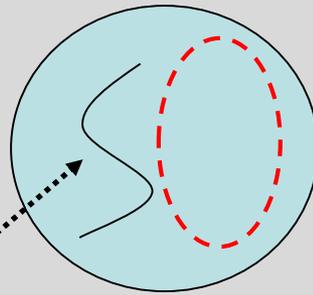
- Bassa statura
- Nessun segno clinico
- Colpisce sia i maschi che le femmine



X chromosome w/ *SHOX* mutation/deletion

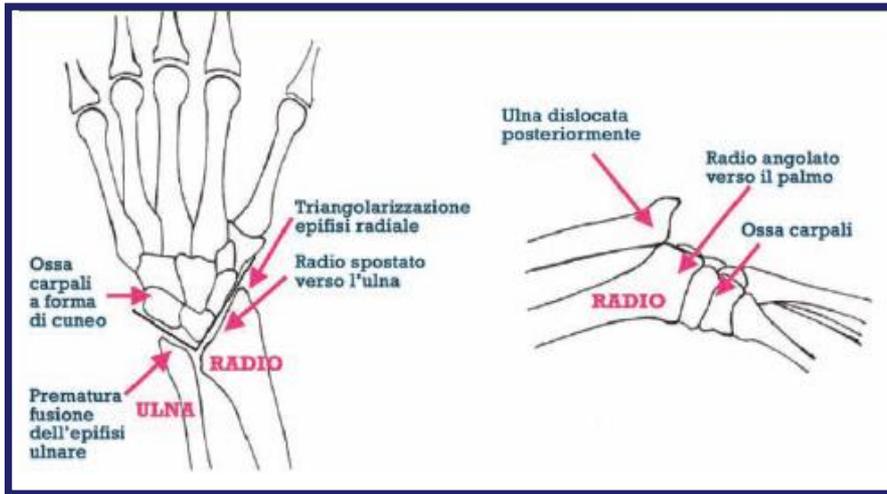


Normal X chromosome: no *SHOX* mutation/deletion



\*~2-10% degli ISS potrebbero essere *SHOX* deficit

## Sbussazione dorsale riducibile della porzione distale dell'ulna al polso



1. Raccorciamento radiale in relazione all'ulna
2. Incurvamento latero-dorsale del radio
3. Sbussazione dorsale dell'ulna
4. Ampliamento variabile dello spazio interosseo

## Deformità del polso di MADELUNG



6 Typical examples of Madelung deformity of the forearm in two patients with Léri-Weill dyschondrosteosis. Note the 'dinner fork' appearance of the forearm



# Principali segni radiologici

## Short Stature due to SHOX Deficiency: Genotype, Phenotype, and Therapy

Gerhard Binder

University Children's Hospital, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Tübingen, Germany



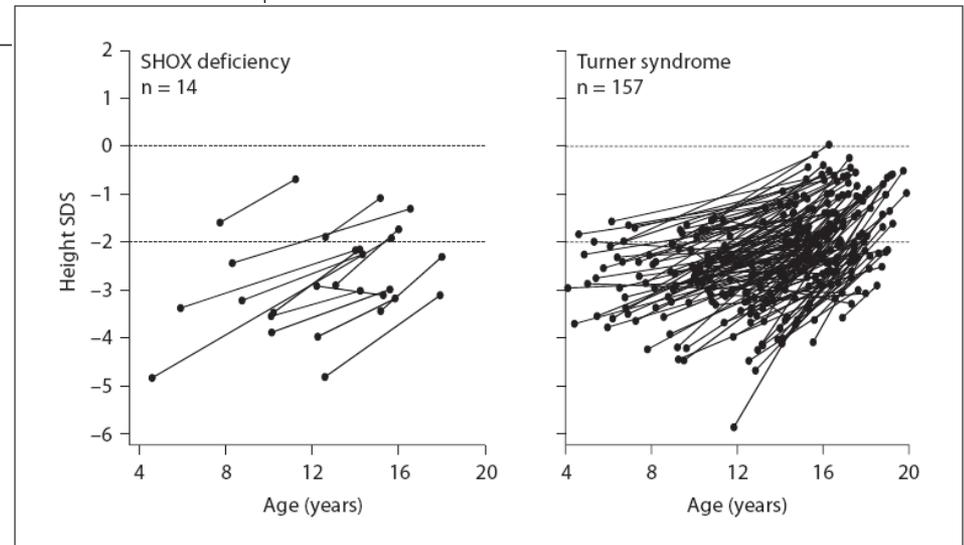
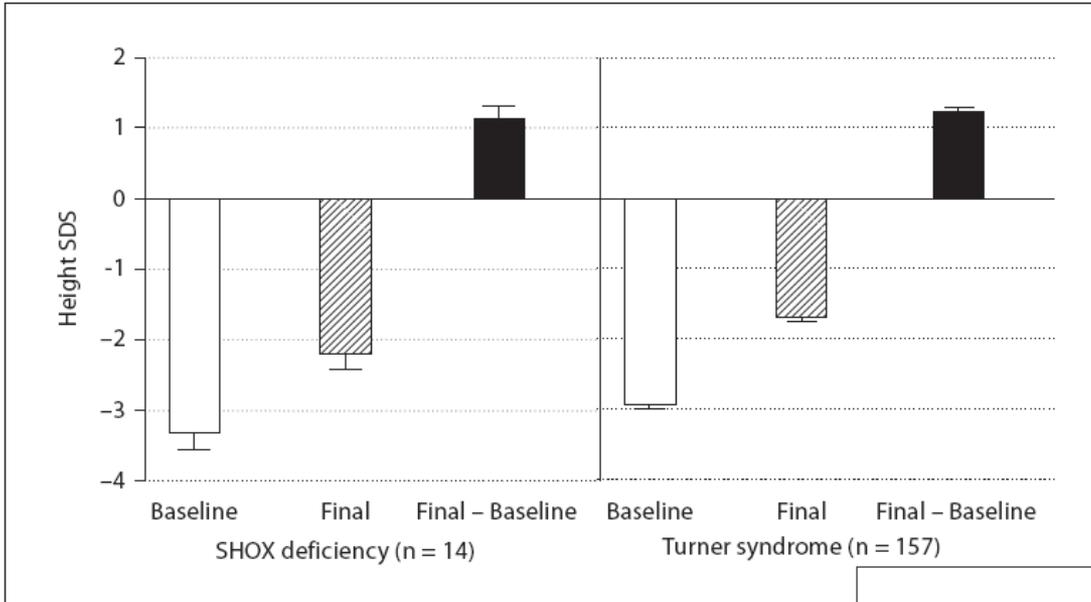
### Mini Review

Horm Res Paediatr 2011;75:81-89

DOI: [10.1159/000324105](https://doi.org/10.1159/000324105)



# TRATTAMENTO



# TRATTAMENTO

Autore, anno	Totale soggetti (trattati)	Trattamento	Dose (mcg/kg/die)	Effetto mostrato
Binder, 2000	2	rhGH	50	Aumento V crescita
Binder, 2004	24(5)	rhGH	32	Guadagno h finale
Blum, 2007	52(27)	rhGH	50	Aumento V crescita, guadagno h finale
Blum, 2009	14	rhGH	36	Guadagno h finale
Shah, 2009	1	rhGH	46	Non miglioramento outcome
Ogata, 2001	2	rhGH+GnRHa	24+3,75	Guadagno h finale
Scalco, 2010	10(5)	rhGH+GnRHa	50+3,75	Guadagno h finale

La risposta alla terapia con rhGH sembra essere dose-dipendente

Migliori risultati nei soggetti che iniziano precocemente la terapia

# Indications for growth hormone therapy in children

**Table 2** Doses of growth hormone (GH) for paediatric GH licenses

Diagnosis	Doses	
	$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	$\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$
GH deficiency	23–39	0.7–1.0
Turner syndrome	45–50	1.4
Chronic renal insufficiency	45–50	1.4
Prader–Willi syndrome	35*	1.0*
Small for gestational age	35	1.0
SHOX deficiency	45–50	1.4

\*Daily maximum 2.7 mg/day.

*(Kirk J, Arch Dis Child 2012;97:63-68)*

## Note 39 (4): Adulthood

*E' indicata la terapia con GH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di **GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica**  $< 3 \mu\text{g/L}$ ,*

*oppure*

*(in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia)*

- *con **picco inadeguato di GH dopo stimoli***

***alternativi*** (Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH  $< 9 \mu\text{g/L}$ .)

*nei casi di:*

- ***ipofisectomia totale o parziale*** (chirurgica o da radiazioni)
- ***ipopituitarismo idiopatico, post-traumatico, da neoplasie sellari o parasellari.***

# Symptoms and signs of GH deficiency in adults

## Symptoms

Decreased psychological well-being

- Reduced energy and vitality
- Poor general health
- Impaired self-control
- Disturbed emotional reaction
- Lack of positive well-being
- Depressed mood
- Increased anxiety
- Increased social isolation

Increased abdominal adiposity

Reduced strength and physical endurance

Thin, dry skin

## Signs

Truncal obesity

Increased waist:hip ratio

Thin, dry skin

Abnormal body composition

- Decreased lean body mass
- Increased body fat
- Reduced extracellular water

Decreased psychological well-being

Reduced exercise performance

Abnormal cardiac structure and function

Cardiovascular risk factors

- Hyperlipidemia
- Decreased fibrinolysis
- Increased atherosclerosis

Decreased bone density

Disturbed renal function

- Reduced glomerular filtration rate
- Reduced renal plasma flow

Lowered basal metabolic rate

Increased insulin  
resistance

Psychological health



Quality of life



Cardiovascular health



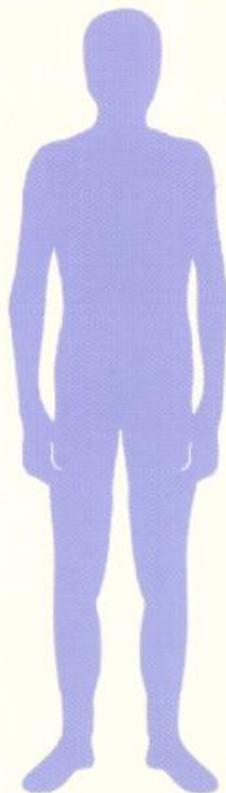
Metabolism



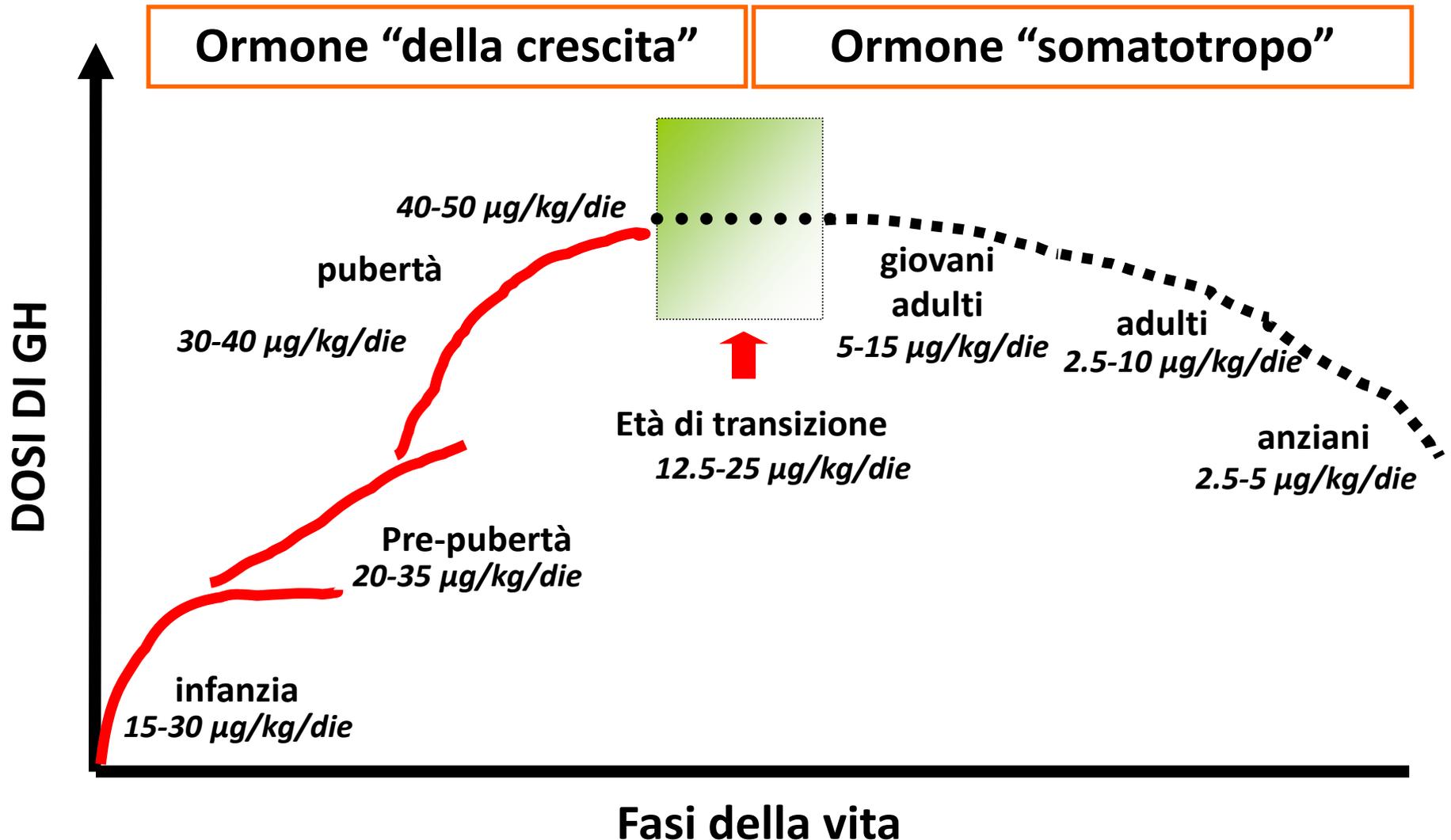
Body composition



Bone density



# Terapia con rhGH nelle diverse fasi della vita: dosi sostitutive appropriate



Febbraio 2014

**A supporto della  
Attività Valutativa  
delle Commissioni  
Regionali per il GH:  
Dati dalla letteratura  
scientifica**

**Documento congiunto**

Registro Nazionale degli Assuntori  
dell'Ormone della Crescita – Istituto  
Superiore di Sanità;  
Società Italiana di Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica  
Società Italiana di Pediatria  
Società Italiana di Endocrinologia  
Associazione Medici Endocrinologi  
Associazione Culturale Pediatri

## **BSI (Bassa Statura Idiopatica)**

statura  $\leq -3$  SDS

peso e lunghezza neonatali  $\geq 10^{\circ}$  centile

normali proporzioni corporee

età ossea  $\leq 1$  anno

statura corretta per età ossea  $\leq$  target

velocità di crescita  $\leq 10^{\circ}$  centile

**età cronologica:**

**$\leq 7$  anni per le femmine**

**e  $\leq 8$  anni ne maschio**

## **DISPLASIE SCHELETRICHE** ( esclusa

acondroplasia, pseudoacondroplasia,

displasie spondilo-epifisarie, sindrome

3 M ed altre condizioni

## **SINDROMI GENETICHE** (escluse sindromi

con rischio oncologico, con grave

compromissione della vita relazionale e

ritardo mentale)

# Short term early studies of GH treatment in children with ISS



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#) | [SEARCH](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [PAST ISSUES](#) | [COLLECTIONS](#) | [HELP](#)

Please [sign in](#) for full text and personal services

### ORIGINAL ARTICLE

[◀ Previous](#)

Volume 305:123-131

[July 16, 1981](#)

Number 3

[Next ▶](#)

## **Children with normal-variant short stature: treatment with human growth hormone for six months**

*D Rudman, MH Kutner, RD Blackston, RA Cushman, RP Bain, and JH Patterson*

# Definizione di Bassa Statura Idiopatica

## **Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop**

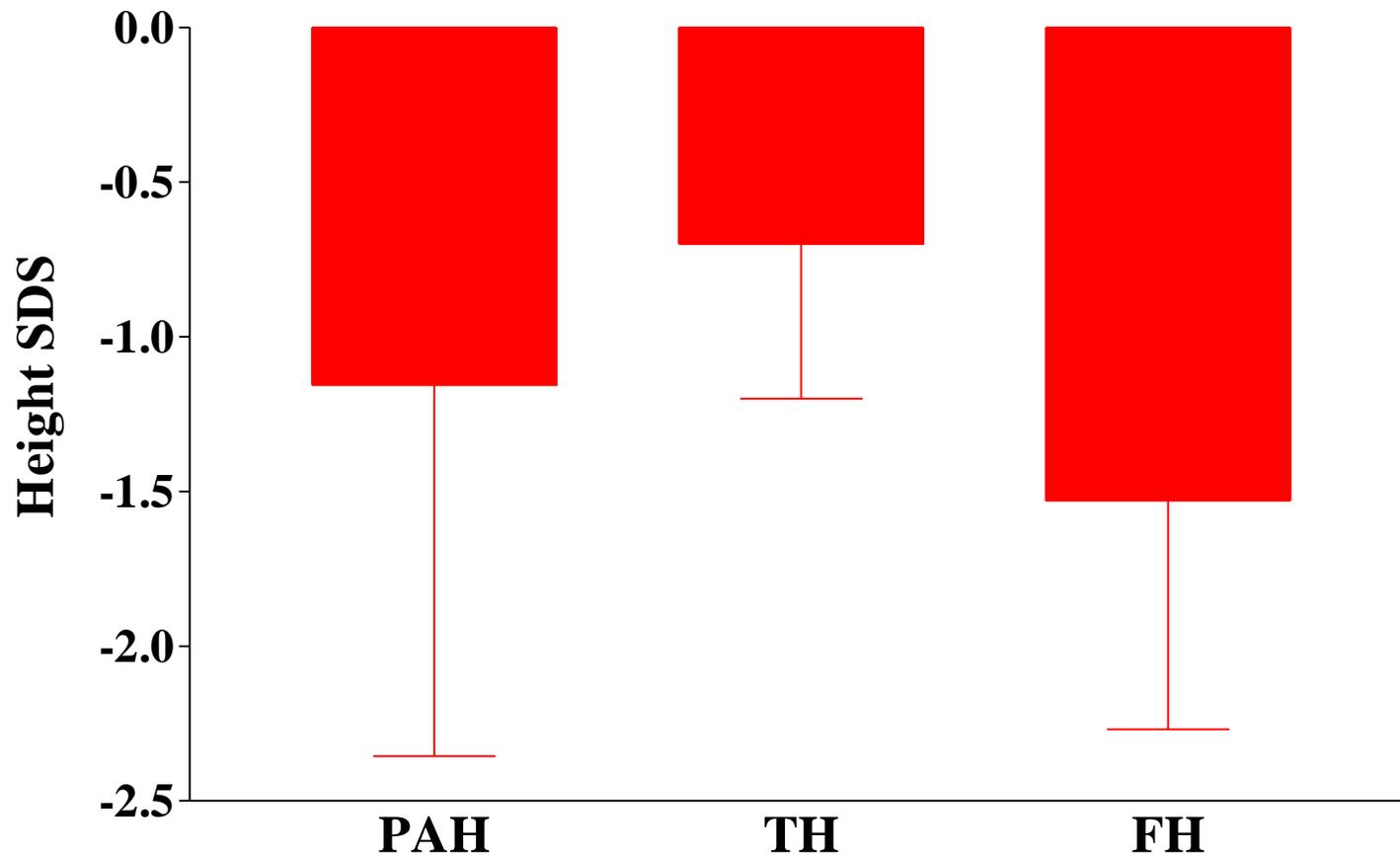
JCEM 2008; 93 811 9:4210-4217

P. Cohen, A. D. Rogol, C. L. Deal, P. Saenger, E. O. Reiter, J. L. Ross, S. D. Chernausek, M. O. Savage, and J. M. Wit on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants

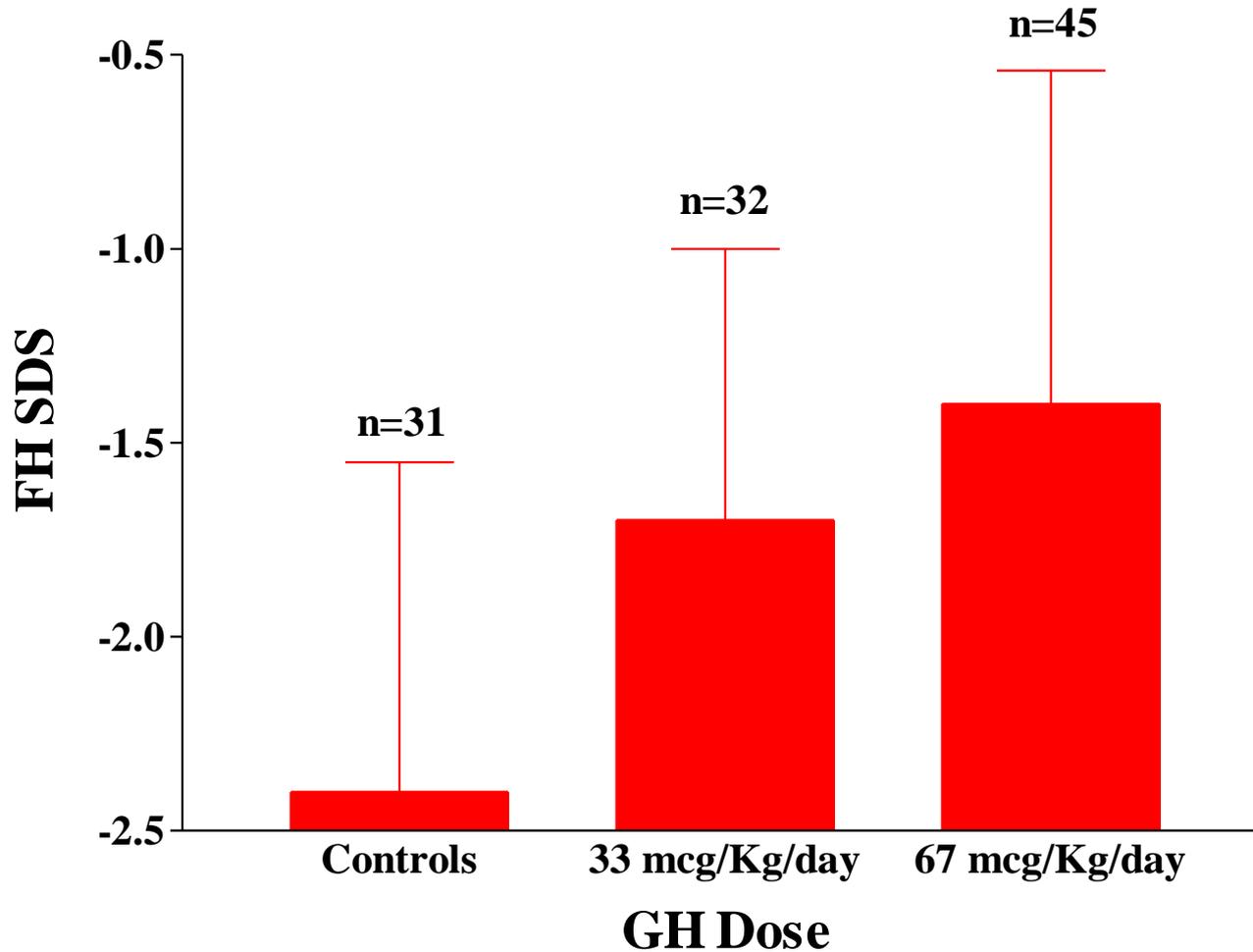
# Definizione della Bassa Statura Idiopatica

- **Statura  $<-2.5$  SDS**
- **Peso alla nascita normale**
- **Normali proporzioni corporee**
- **Assenza di alterazioni endocrine**
- **Assenza di disturbi psicosociali**
- **Assenza di problemi nutrizionali**

# Spontaneous Adult Height in Children with ISS

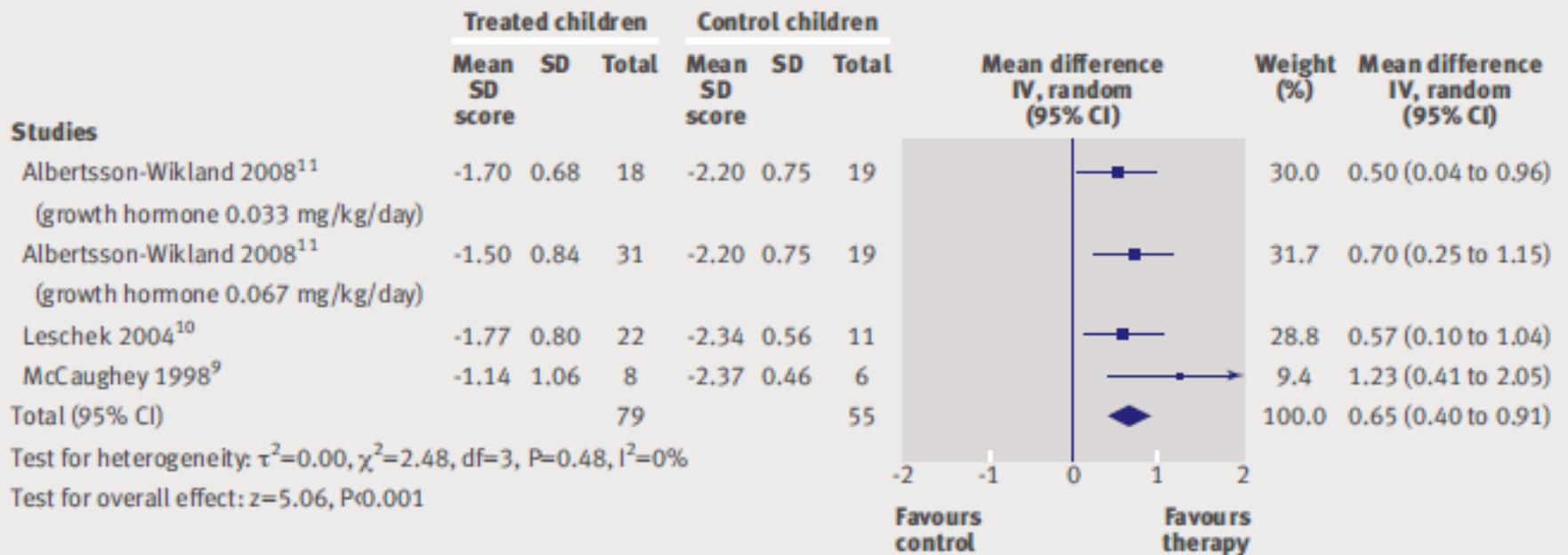


# Effect of GH dose on FH in children with ISS (from Albertsson Wikland et al, 2008)



# Systematic review

## EFFECT OF LONG TERM GROWTH HORMONE THERAPY ON ADULT HEIGHT



# Risultati degli studi controllati

Ref.	n	Age	GH Dose (mg/Kg/wk)	Years of treatment	Height SDS	FH SDS	Diff SDS
<b>McCaughey 1998</b>							
Treated	10	6.2±0.4	0.04	6.2	-2.5±0.3	-1.1±1.2	1.3
Untreated	6	6.1±0.6			-2.5±0.3	-2.4±0.5	
<b>Leschek 2004</b>							
Treated	22	12.5±1.6	0.22	4.4±1.6	-2.7±0.6	-1.8±0.2	0.5
Untreated	11				-2.8±0.6	-2.3±0.2	
<b>Albertsson-Wikland 2008</b>							
Total Treated	49	11.5±1.3		5.6±1.3	-2.8±0.6	-1.6±0.7	0.6
Low dose	18		0.03			-1.7±0.7	0.7
High dose	31		0.06			-1.5±0.8	0.5
Untreated	19	12±1.6			-2.7±0.4	-2.2±0.7	

# G Geni dello sviluppo scheletrico.

**LEPRE1:** Osteogenesi imperfetta tipo VIII

**COL1A1:** Osteogenesi imperfetta  
Tipo I,II,III,IV

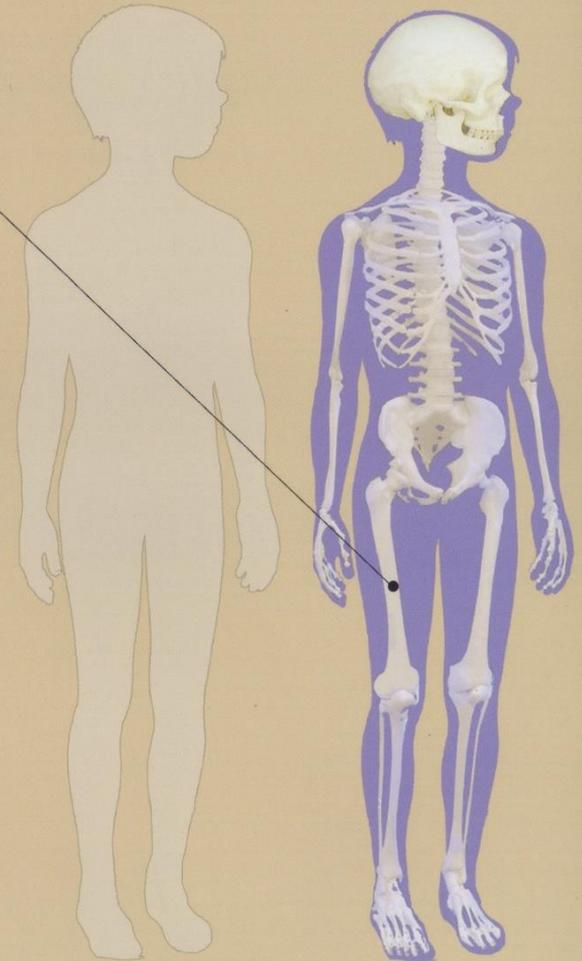
**COL1A2:** Osteogenesi imperfetta  
Tipo II,III,IV

**COMP:** Pseudoaccondroplasia

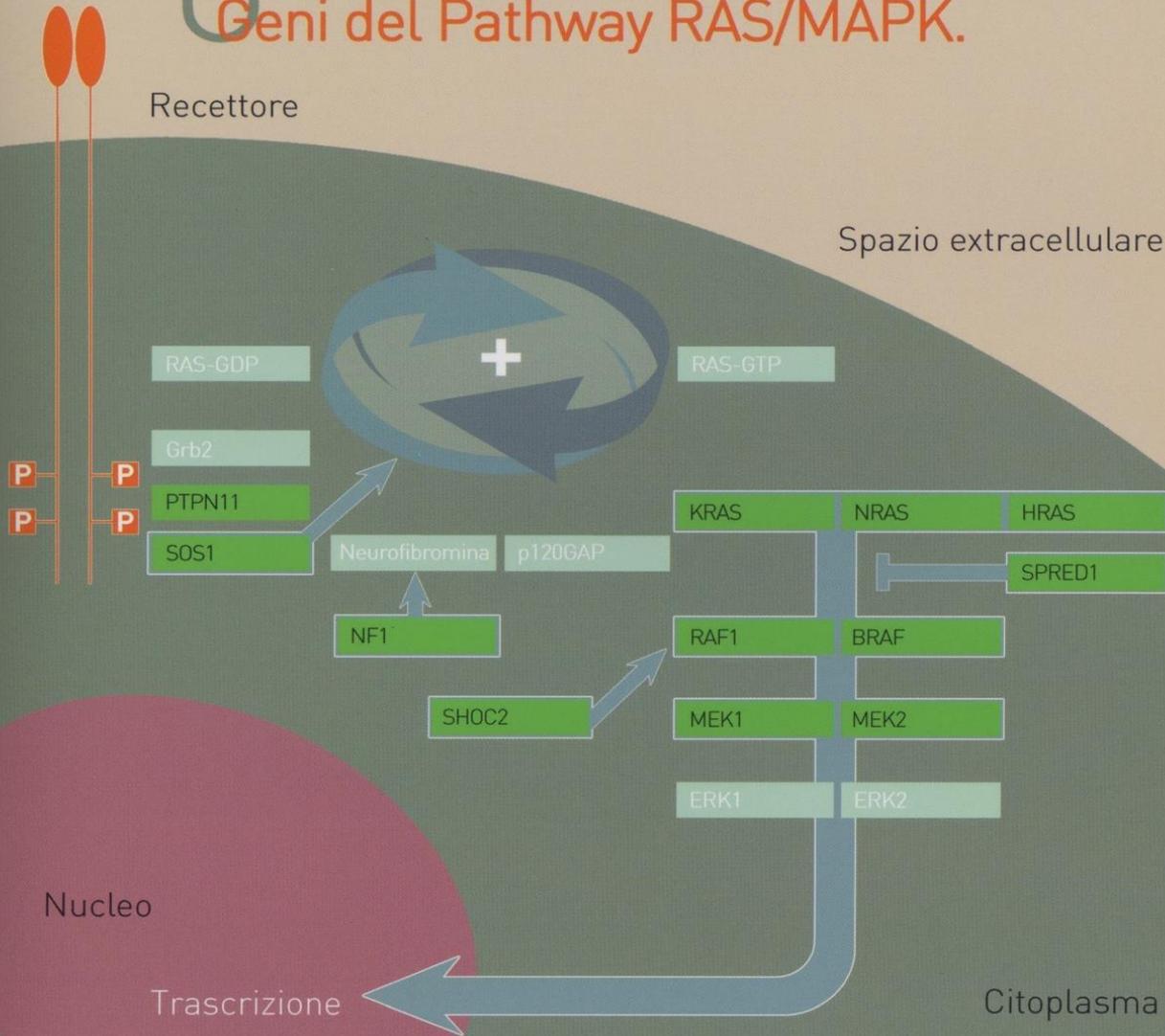
**FGD1:** S. di Aarskog-Scott

**GNAS:** Pseudoipoparatiroidismo

<b>SHOX</b>
EXT1
EXT2
LEPRE1
COL1A1
COL1A2
CRTAP
COMP
FGD1
SOX9
GNAS
MATN3
SLC26A2
FGFR2
FRFR3



# G Geni del Pathway RAS/MAPK.



**PTPN11: S. di Noonan  
Leopard**

**BRAF: S. cardio-facciale,  
cutanea, Leopard, Noonan**

**MEK1: S. cardio-facciale**

**SHOC2: S. di Noonan**

**RAF1: S. di Leopard e Noonan**

**NF1: Neurofibromatosis**

**SPRED1: S. di Legius**

# SINDROME DI NOONAN

- **RELATIVAMENTE COMUNE** → **incidenza tra 1:1000 e 1:2500 nati vivi (M = F)**
- **Dismorfismi facciali**
- **Bassa statura post-natale armonica (50-60%)** (in alcuni studi fino 83%)
- **Difetti cardiaci:**
  - Stenosi valvola polmonare (50-62%)
  - Cardiomiopatia ipertrofica (10-20%)
- **Deformità toraciche (70-95%)**
- **Anomalie genito-urinarie: più frequente criptorchidismo (60-77%)**
- **Pubertà ritardata**
- **Ritardo mentale lieve**
- **Diatesi emorragica (20%)**
- **↑incidenza leucemie (mielomonocitica giovanile) e tumori solidi**



✓ facies triangolare,

✓ fronte bassa,

✓ radice del naso infossata, naso triangolare,  
narici anteverse, filtro lungo;

✓ palato alto, ogivale, micrognazia e  
malocclusione

✓ epicanto bilaterale, rime palpebrali verso il  
basso;

✓ labbra carnose con labbro superiore  
prominente;

✓ basso impianto auricolare;

✓ bassa attaccatura dei capelli;

✓ deformità toraciche



# CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO PTPN11

> incidenza di SGA

> frequenza di PDA e stenosi valvola polmonare

< incidenza cardiomiopatia ipertrofica

> frequenza diatesi emorragica

bassa statura frequente (70-75%)

rischio tumorale 3,5 volte > rispetto popolazione generale

**RAF1:** 70% cardiomiopatia ipertrofica

**SOS1:**

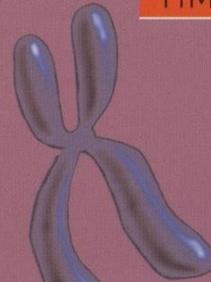
- frequente stenosi v. polmonare
- statura spesso normale
- anomalie ectoderma



Gene del ciclo cellulare.

Citoplasma

HMGA2



Nucleo

Regioni per il controllo dell'imprinting.

UPD7

UPD11

● Citosina.

● Citosina metilata.

**UPD7: S. di Silver-Russell**

**UPD11: S. di Silver-Russell**

# Terapia con GH: Trials ongoing

- Achondroplasia
- Hypochondroplasia
- Hypophosphatemic Rickets
- Kabuki makeup S.
- Cohen Syndrome
- Williams Syndrome
- Down syndrome
- Other syndromes
- SMA
- PHP Type Ia
- Precocious puberty
- CAH
- Rheumatoid Arthritis
- IBD
- Short Bowel disease
- Cystic fibrosis
- HIV
- Burns
- Fractures
- OI
- .....

SITO : [www.medicinadelladolescenza.com](http://www.medicinadelladolescenza.com)



CERCA



HOME

CONSIGLIO DIRETTIVO

CONGRESSO

CONTATTI

LINKS

NEWS

R.I.M.A.

SUPPLEMENTI R.I.M.A.

FOLIA



## RICHIESTA PATROCINIO

Publicato il 30 gennaio 2014



## MODULO PRIMA ISCRIZIONE O RINNOVO ANNUALE

Publicato il 20 gennaio 2014

Email: [info@medicinadelladolescenza.com](mailto:info@medicinadelladolescenza.com)

# XVIII Congresso Nazionale SIMA

Pisa

25 - 26 Novembre 2016



**SAVE the DATE**

**simas**   
Società Italiana per la Misurazione e l'Analisi