



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatria

# XXI

# Congresso Nazionale SIEDP

## Padova

27-29 settembre **2017**

## Padova Fiere

Via Niccolò Tommaseo, 59



La **SIEDP**  
compie  
**40 anni**

## ATTI DEL CONGRESSO



Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE RARE IN ITALIA

*Generoso Andria*

*Professore Emerito di Pediatria, Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

La definizione di rarità per una determinata malattia è basata su criteri epidemiologici convenzionali, variabili secondo gli stati.

Per l'Europa, e quindi per l'Italia, una patologia è classificata come rara se la sua prevalenza è inferiore alla soglia di un caso ogni 2000 abitanti (5/10.000) della popolazione generale.

In un paese possono risultare rare malattie che sono frequenti in altre parti del mondo, come avviene per malattie genetiche tipiche di alcune popolazioni e gruppi etnici o per malattie infettive, come la lebbra.

Ai fini della protezione socio-sanitaria e, nel caso dell'Italia, per l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie, il solo criterio della rarità non è sufficiente, ma deve essere associato ad altri criteri, quali la gravità clinica, il grado di invalidità, l'onerosità della quota di partecipazione al costo del trattamento. Il DM 279/2001 che ha istituito la rete nazionale per l'assistenza alle malattie rare elencava 284 patologie e 47 gruppi; tuttavia il numero delle malattie certificabili come rare dal sistema sanitario di fatto sono state in Italia almeno il doppio o il triplo, considerando quelle di fatto incluse nei vari gruppi della lista allegata al DM.

Nel nuovo DPCM Lea, in vigore dal 18 marzo 2017, sono state aggiunte circa 110 malattie nuove, e soprattutto sono stati assegnati, per molte categorie specialistiche, nuovi codici di esenzione a vari gruppi, con definizioni del tipo "altre sindromi gravi ed invalidanti...". Questo consentirà di riconoscere l'esenzione per malattia rara a numerose patologie, anche non menzionate esplicitamente nel nuovo elenco.

Dal giugno 2016 sono state istituite e hanno iniziato la loro attività 24 Reti europee di riferimento per malattie rare (ERN). Da un confronto tra le patologie presenti nei decreti italiani rispetto a quelle considerate oggetto di interesse nelle corrispondenti ERN, si notano delle differenze a svantaggio della normativa italiana, che dimostrano quanto cammino ci sia ancora da fare per tutelare al meglio i pazienti con malattie rare nel nostro paese.

Per gli studi epidemiologici deve essere anche considerata, come conseguenza di interventi socio-sanitari, la possibile variazione nel tempo della prevalenza di patologie genetiche, che da rare diventano ultrarare (prevalenza inferiore a 1/50.000) o da non rare, rare. Un esempio di quest'ultimo tipo è rappresentato dalla sindrome di Down, inserita, sicuramente per errore, nel primo elenco del DM 279/2001, trasferita recentemente nel gruppo delle patologie croniche con il DPCM Lea, ma probabilmente destinata in futuro a ridiventare una vera patologia rara. Questa facile previsione è basata sul fatto che in molti paesi occidentali si diffonderanno sempre più campagne di screening in utero per la sindrome di Down (ma anche per altre patologie genetiche rare), utilizzando la tecnica dei test prenatali non invasivi sul DNA fetale libero, presente nel sangue periferico materno già nelle prime fasi di gestazione. Di conseguenza aumenterà ulteriormente la percentuale di interruzione di gravidanza, già molto elevata oggi con le tecniche tradizionali di diagnosi prenatale, nei casi risultati positivi per la patologia.

Con l'accordo Stato-Regioni del maggio 2007 sono stati progressivamente attivati i registri regionali per le malattie rare, che ormai coprono tutto il territorio nazionale e i cui dati confluiscono periodicamente nel registro nazionale, gestito dall'Istituto superiore di sanità. Con questi strumenti il nostro paese è all'avanguardia nel panorama internazionale per monitorare l'epidemiologia delle malattie rare in Italia, anche se la metodologia usata e i parametri registrati per ogni paziente potranno certamente essere migliorati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## SINDROME ADRENOGENITALE: LA TRANSIZIONE DAL BAMBINO ALL'ADULTO: OPINIONI A CONFRONTO

A. Balsamo \*

Coordinatore Centro per le Condizioni Endocrinologiche Rare – A.U.O. S.Orsola Malpighi, Bologna (CARENDO BO – Endo-ERN)

### OGGETTO

Illustrare e dettagliare gli aspetti organizzativi, clinici ed assistenziali della gestione del passaggio di presa in carico dei pazienti con Iperplasia surrenalica congenita (ISC) che devono transitare dal setting “pediatrico” a quello “per adulti”.

### SCOPO

Garantire: 1) l'applicazione di criteri diagnostico-terapeutico condivisi tra il pediatra e il medico dell'adulto al fine di facilitare il percorso di transizione, 2) la definizione di tempi e modalità per il trasferimento e la presa in carico dei pazienti, 3) l'ulteriore miglioramento della preparazione culturale dei medici coinvolti nell'affrontare e gestire le patologie croniche con un approccio multi sistemico ed interdisciplinare, 4) la tutela della salute psicofisica del paziente grazie ad una adeguata preparazione al passaggio di struttura del paziente e della sua famiglia, 5) L'ulteriore affinamento degli aspetti informativi e comunicativi con gli assistiti, 6) Mantenere aggiornati i protocolli terapeutici/assistenziali in relazione alle innovazioni clinico-scientifiche.

### FASE INIZIALE

Il paziente idoneo alla transizione, di norma in età tra i 18 ed i 25 anni e portatore di ISC CL o NC, viene identificato dall'**Endocrinologo Pediatra**. Nel contesto di una visita ambulatoriale, vengono presentati al paziente i presupposti della transizione, le finalità di accesso, le modalità attraverso le quali si svolgerà la transizione e le fasi post-transizionali c/o l'**Endocrinologia Adulti**.

### FASE 1

I Pediatri Endocrinologi tengono una lista dei pazienti candidati alla transizione e periodicamente (es.: sei mesi), presentano i casi ai colleghi Endocrinologi, in un incontro organizzato dai coordinatori del percorso. In tale occasione, oltre alla presentazione dei casi, vengono condivise le impostazioni dei programmi assistenziali, compresi gli esami e/o il coinvolgimento degli eventuali specialisti necessari in base alla complessità dei singoli casi, che verranno richiesti in occasione della visita di transizione. Tali incontri saranno inoltre l'occasione per ulteriori valutazioni congiunte di pazienti già precedentemente presi in carico dalla Endocrinologia per la rivalutazione delle procedure e/o dei protocolli diagnostico/terapeutico assistenziali in uso, relativi alla condizione trattata.

### FASE 2

Si concretizza nella realizzazione di un ambulatorio della transizione condiviso dall'endocrinologo pediatra e dall'endocrinologo dell'adulto. L'approccio, in questa fase con il paziente in transizione, viene previsto negli ambulatori di Endocrinologia Pediatrica. L'organizzazione deve prevedere posti dedicati al percorso. Nella visita medica c/o l'ambulatorio della transizione, il programma assistenziale concordato viene illustrato al paziente ed eventualmente alla sua famiglia, per la definitiva condivisione ed accettazione. In tale contesto l'endocrinologo pediatra presenta il paziente ed eventualmente la famiglia all'endocrinologo dell'adulto, gli consegna la cartella clinica del percorso pediatrico, accompagnata da una scheda clinica riassuntiva. Il medico endocrinologo dell'adulto presenta al paziente ed eventualmente alla famiglia in termini generali il progetto di assistenza specifica per patologia.

In modo condiviso il pediatra e lo specialista dell'adulto, alla luce delle valutazioni fatte, impostano il percorso multidisciplinare individuando gli eventuali ulteriori specialisti necessari in questa prima fase di transizione.

### FASE 3A

L'endocrinologo dell'adulto, entro un tempo determinato dalla visita medica c/o l'ambulatorio della transizione, analizza la documentazione pediatrica del paziente, riporta le informazioni anamnestiche fisiologiche, patologiche e terapeutiche ed i dati laboratoristico-strumentali in una nuova cartella ambulatoriale e riconsegna la cartella clinica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue SINDROME ADRENOGENITALE: LA TRANSIZIONE DAL BAMBINO ALL'ADULTO: OPINIONI A CONFRONTO

Al termine di tale processo e comunque non oltre i 40 giorni dalla visita medica c/o l'ambulatorio della transizione, l'endocrinologo valuta e definisce un piano diagnostico *ad personam*, programma indagini ad hoc sulla base del quadro del paziente e contatta il paziente per esporre il programma e per comunicare le date di programmazione delle indagini previste. Viene quindi organizzata una PRIMA VISITA MEDICA a cura dell'endocrinologo dell'adulto. Tale visita sarà finalizzata alla rivalutazione diagnostica del paziente ed è previsto che sia consegnata al paziente una relazione clinica, un programma terapeutico, ed un programma dettagliato di follow-up. Per la successiva visita di rivalutazione diagnostica, potrà essere prevista e concordata, ove necessario, nuovamente la presenza dell'endocrinologo pediatra.

### FASE 3B

Follow-up del paziente transitato: consiste in controlli periodici secondo uno schema che verrà illustrato dal collega endocrinologo dell'adulto e dovrebbe essere proseguito, presumibilmente, per tutta la vita.

### **Setting assistenziale esemplificativo specifico per Iperplasie Surrenali Congenite**

Le ISC necessitano di una valutazione che faccia il punto in età di transizione di tutte quelle complicanze che generalmente si sviluppano in età più avanzata e che saranno utili al follow-up successivo in età adulta e per rivalutare complessivamente la gestione pregressa. Una parte dei casi di sesso femminile avrà già avuto un approccio multidisciplinare presso l'endocrinologia pediatrica, per controlli ginecologici, mentre per entrambi i sessi possono essere state attivate consulenze psicologiche, dietologiche, radiologiche ed angiologiche per eco doppler e densitometria ossea ad ultrasuoni che andranno mantenuti in età adulta. Per tutte le forme di deficit enzimatico sia classico che non classico è inoltre previsto un percorso assistenziale specifico per la "gestante con deficit surrenalico" in cui verranno coinvolti oltre all'endocrinologo pediatra e all'endocrinologo dell'adulto anche l'ostetrico, il genetista, e il neonatologo. In casi specifici verranno coinvolti altri specialisti, in particolare il ginecologo/andrologo in caso di eventuale gravidanza con tecniche di PMA, lo psicologo, la dietista.

### PROPOSTE DI INDICATORI GENERALI DI PROCESSO:

- Nuovi pazienti inseriti nel percorso/anno sul totale dei pazienti eleggibili (>90%)
- Frequenza degli incontri tra i professionisti pediatri e dell'adulto
- Tempo intercorso tra visita ambulatorio di transizione e comunicazione del programma di follow-up nel settore endocrinologia dell'adulto (circa 90 giorni in almeno 80% dei casi)

### PROPOSTE DI INDICATORI GENERALI DI RISULTATO

- Percentuale di drop-out nei primi 3 anni (< 40%)
- Percentuale di drop-out nei primi 5 anni (< 60%)
- Numero dei pazienti endocrino metabolici di età superiore a 25 anni, in carico alla pediatria Pession (tendenzialmente zero).

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Lum RW, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolescent Health 1993; 14: 570-576.
- 2) American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. Pediatrics 2002; 110: 1304-1306.

\* Il contenuto del presente abstract è tratto parzialmente dal Percorso Assistenziale elaborato in collaborazione con l'A.U.O. S.Orsola-Malpighi (UO Pediatria/UO Endocrinologia; Centro per le Condizioni Endocrinologiche Rare; CARENDO BO – Endo ERN)

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## INSULINO-RESISTENZA E DIABETE TIPO 2

Fabrizio Barbetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia

L'insulino resistenza contribuisce con varie modalità all'iperglicemia nel diabete tipo 2 dell'adulto e nell'adolescente. L'insulino-resistenza è un tratto ereditabile, come dimostrato nei primi anni novanta dagli studi di Gulli e De Fronzo nei Mexican Americans mediante studi con clamp euglicemico-iperinsulinemico che hanno rivelato un difetto nella eliminazione del glucosio per via non ossidativa (vale a dire la sintesi del glicogeno) nei figli normoglicemici di due genitori con diabete tipo 2 (T2D). L'insulino-resistenza per se tuttavia non conduce ad una iperglicemia stabile se non quando l'iperinsulinemia compensatoria comincia a venire meno a causa del cedimento della beta cellula, come dimostrato nei pazienti con insulino-resistenza estrema da mutazioni del recettore insulinico e nei Pima indians. Di estremo interesse quindi è quindi lo studio della interazione patrimonio genetico (nature) con l'ambiente/stile di vita (nurture). A tal proposito sono illuminanti i risultati dello studio di lungo termine operato a Seattle tra individui di etnia 100% giapponese (Nisei o Sansei) emigrati nello stato di Washington a partire dalla metà del 1800 e giapponesi rimasti in madre patria (Nisei di Tokio). Lo studio ha investigato gli effetti dell'ambiente/stile di vita avvenuto in poche generazioni, un tempo del tutto ininfluenza sul piano delle modificazioni genetiche. Lo studio ha dimostrato tra l'altro che i giapponesi-americani hanno una prevalenza di T2D molto maggiore dei caucasici e 4 volte superiore (20% vs 5%) dei giapponesi che vivono in Giappone. Inoltre i T2D giapponesi americani sono più in sovrappeso dei T2D giapponesi che vivono in madre patria, ma in ogni caso più magri -in media- dei T2D caucasici. Una conclusione dello studio è che i giapponesi americani sono più insulino-resistenti dei giapponesi residenti in Giappone, e che questo è legato -come in altre etnie- all'aumento del grasso viscerale studiato con RM; il grasso viscerale nei giapponesi americani è anche un predittore di futura insulino-resistenza. L'implementazione di un regime dietetico sano e di attività fisica regolare è stata in grado di ristabilire la normotolleranza nel 40% dei giapponesi americani con alterata tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance, IGT). Un altro dato significativo è rappresentato dalla performance beta cellulare, che è di molto inferiore nei giapponesi rispetto agli afro-americani e ai messicani americani ed anche rispetto ai caucasici, anche se con differenza meno accentuata. La conclusione principale di questi studi è che la "riserva beta cellulare" dei giapponesi, inferiore rispetto alle altre etnie, entra più facilmente in crisi a seguito dell'insulino-resistenza acquisita con l'obesità addominale e che il diabete si sviluppa per BMI inferiori rispetto ai caucasici. Questo ha portato anche ad una ridefinizione dei livelli di BMI per identificare coloro che sono a rischio di diabete negli asiatici. Non è noto tuttavia se l'obesità viscerale negli asiatici si accompagni anche ad una deposizione ectopica del grasso, una ulteriore spinta all'insulino-resistenza. Come possiamo sfruttare questi concetti per quel che attiene il T2D adolescenziale in Italia sia sul piano della fisiopatologia dell'iperglicemia che -conseguentemente- sul piano terapeutico? Dovremmo forse cominciare a studiarci come "italiani" senza rimanere confinati nella generica definizione di "caucasici"? È possibile immaginare che, in base ai dati in nostro possesso e di cui si parlerà più avanti, gli adolescenti italiani con T2D siano i nostri "giapponesi"? I dati recenti sulla prevalenza del T2D adolescenziale in Italia parlano infatti di un fenomeno -almeno nell'ambulatorio del diabete pediatrico- non drammatico (1% di una larga casistica studiata tra il 2007 e il 2012), ma sicuramente misurabile e probabilmente in ascesa. La situazione italiana sembra quindi riflettere un miglior adattamento della nostra popolazione ai cambiamenti di stile di vita ed al drammatico aumento dell'obesità infantile e adolescenziale, con la eccezione dei casi con T2D. I casi segnalati sono in sovrappeso/obesi, ma non necessariamente nel range della "morbid obesity" e solo una percentuale è stata diagnosticata a partire dai sintomi, mentre altri hanno ricevuto una diagnosi dopo test di screening. I casi sintomatici hanno una età maggiore, decisamente nel range della pubertà (14.6 anni contro i 12.7 dei casi asintomatici), quando si verifica un calo della insulino-sensibilità. Il ruolo dell'insulino-resistenza in pubertà ricorre in altre forme di diabete non autoimmune, come il diabete monogenico da mutazioni in HNF1A o ABCC8.

La domanda è quindi: per quale ragione questi -relativamente rari- soggetti manifestano il T2D così precocemente? Per rispondere sembrerebbe logico esplorare nel merito se questi pazienti possano avere una peggiore riserva beta cellulare rispetto agli obesi normoglicemici, se questo si associ ad un particolare assetto genetico e se gli stili

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatrica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue INSULINO-RESISTENZA E DIABETE TIPO 2

di vita, in particolare la dieta, siano difforni dalla media. Non mi risultano che vi siano studi che abbiano preso in considerazione la funzione beta cellulare negli adolescenti italiani con T2D, ma se vogliamo basarci su dati negli adolescenti obesi studiati mediante OGTT, i soggetti con impaired fasting glucose + IGT, la categoria a maggior rischio di evolvere verso il T2D, mostrano insulinemie inferiori rispetto ai soggetti con IGT isolato, un dato crudo di incipiente deficit beta cellulare, ma in linea con studi effettuati su mexican-americans con IFG dal gruppo di Goran, che hanno mostrato un ridotto disposition index valutato con IVGTT con prelievi frequenti. Purtroppo non abbiamo dati di follow up che siano in grado di consolidare questa asserzione, nè sui IFG-IGT né su un'altra categoria ad alto rischio di T2D nell'adulto, vale a dire un valore di glicemia  $>155$  mg/dl alla prima ora dell'OGTT che è molto frequente (57%) nell'adolescente obeso con IGT, ma molto più raro nei normoglicemici (NGT), a suggerire un certo deficit beta cellulare nella secrezione di prima fase nei primi. Inoltre non dato sapere allo stato attuale se gli adolescenti italiani con T2D possano avere un assetto genetico arricchito in polimorfismi in geni che influenzano la funzione beta cellulare (come la maggior parte degli adulti con T2D) o polimorfismi/varianti rare in geni che influiscano su insulino-sensibilità (ad es. PPARgamma, IRS1, KLF14, GCKR), alterazioni del metabolismo lipidico (di nuovo GCKR, legati solitamente all'insulino-resistenza e alla NAFLD) anche in rapporto alla dieta (ad es. PNPLA3) e che possano quindi favorire nel tempo l'apoptosi della beta cellula. Avere chiare nozioni sulla fisiopatologia dell'iperglicemia potrebbe indirizzare il clinico sul come prevenire/trattare le complicanze a lungo termine, sicuramente influenzate dall'insulino-resistenza e più in generale su come intervenire sul piano terapeutico. Qualsiasi sia l'assetto genetico, di per se imm modificabile, agire sull'insulino-resistenza derivante dal sovrappeso mediante accurate prescrizioni dietetiche e -ove necessario- con farmaci che migliorino l'insulino sensibilità sembrano essere gli strumenti di intervento per tentare di prevenire il T2D adolescenziale soprattutto in quei soggetti che mostrassero un precoce deficit beta cellulare. Una recente revisione della letteratura sembrerebbe avvalorare che la riduzione drastica della componente glucidica in macronutrienti a favore di un apporto libero di grassi e proteine potrebbe risultare più efficace di altri approcci come la dieta a basso contenuto di grassi o a basso indice glicemico nel ridurre l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza, almeno nel breve termine. Sul piano farmacologico l'unico farmaco di uso comune nell'adolescente è la metformina, la prima linea terapeutica anche nell'adulto con T2D. Altri nuovi farmaci utilizzati nell'adulto -come ad esempio gli inibitori di SGLT2 non sono per ora utilizzati per uso pediatrico. Una potenziale novità potrebbe derivare dall'uso di sostanze che inibiscano la secrezione di glucagone, come la leptina, dimostratasi efficace nel ridurre l'iperglicemia sia nelle forme genetiche di insulino-resistenza estrema e nell'animale da esperimento con deficit di secrezione insulinica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## PROBLEMATICHE ENDOCRINE NELLE MALATTIE METABOLICHE E LISOSOMIALI

Federico Baronio

Programma di Endocrinologia Pediatrica, UO Pediatria, Dipartimento della Donna, Bambino e malattie urologiche, AOU S.Orsola-Malpighi, Bologna

Le malattie metaboliche, meglio identificate con il termine di errori congeniti del metabolismo (IEM), sono un eterogeneo gruppo di patologie sostenute da deficit enzimatici, spesso ereditati in modo autosomico recessivo, che conducono ad una deficitaria trasformazione di substrato e/o ad accumulo di precursori. Fra queste, le malattie lisosomiali si caratterizzano soprattutto per il danno di funzione multiorgano progressivo da accumulo e danno cellulare. Complessivamente nei pazienti affetti da IEM, a parte le ipoglicemie, le endocrinopatie non sono di frequente riscontro (in una recente survey l'incidenza complessiva in età pediatrica è attorno all' 1%). Possono essere coinvolte teoricamente tutte le ghiandole endocrine, ma i disturbi più frequentemente associati riguardano la tiroide, le gonadi e la funzione beta pancreatica; il deficit accrescitivo, spesso presente, presenta spesso eziologia multifattoriale (per esempio, l'accumulo di GAG a livello osseo nelle mucopolisaccaridosi, la dieta ipo/aproteica nelle aminoacidopatie) e può pertanto non dipendere direttamente da un deficit ormonale primitivo. Nel complesso la fisiopatologia delle endocrinopatie in questi pazienti rimane poco chiara, tuttavia è comunemente accettato che i meccanismi patogenetici (intossicazione, accumulo e deficit energetico) degli IEM sono anche in genere alla base delle disfunzioni endocrine ad essi associati. Nelle adolescenti affette da galattosemia classica la premature ovarian failure è secondaria a danno ovarico da galattitolo; nei pazienti con adrenoleucodistrofia (ALD), la Malattia di Addison è causata da accumulo di very long chain fatty acids (VLCFA). Nella sd di Rogers, il diabete mellito è secondario ad un non corretto rilascio dell'insulina, da deficit energetico. Nelle glicogenosi, il diabete mellito può insorgere per danno pancreatico da ipertrigliceridemia. Anche la non corretta biosintesi ormonale o dei carriers può essere causa di endocrinopatia negli IEM: nel deficit di MCT8, una forma di ritardo mentale X linked, è assente la proteina carrier degli ormoni tiroidei che ne consente il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Nella Cistinosi, una malattia da accumulo lisosomiale, è descritta nell'adulto una alta incidenza di ipotiroidismo (75% dei casi), ma è possibile l'insorgenza, con minor frequenza, anche di diabete mellito e bassa statura. È necessario che il medico "metabolista" sia a conoscenza del rischio "endocrinologico" legato a ogni specifico IEM e sia in grado, coadiuvato dal pediatra endocrinologo, di sospettare e diagnosticare una endocrinopatia, anche in fase subclinica, per trattarla, se necessario, ed evitare che possa complicare un quadro clinico già spesso compromesso.

### Bibliografia

Şahin Erdöl, Halil Sağlam *Endocrine Dysfunctions in Patients with Inherited Metabolic Diseases* J Clin Res Pediatr Endocrinol 2016;8(3):330-333

Marie-Christine Vantyghe, Dries Dobbelaere, Karine Mention, Jean-Louis Wemeau, Jean-Marie Saudubray and Claire Douillard *Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults* Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:11

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## PROSPETTIVE DI FERTILITÀ NEL PAZIENTE CON PATOLOGIA ONCO-EMATOLOGICA

*Maria Sole Magistrali, Chiara Gertosio, Paola Musso, Cristina Meazza, Mauro Bozzola*

*Università degli Studi di Pavia, Pediatria Auxologia, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia*

Grazie alle nuove strategie farmacologiche, negli ultimi decenni si è assistito ad un significativo aumento della sopravvivenza dei pazienti con patologia oncoematologica. In Europa e negli USA l'80% dei bambini e degli adolescenti affetti presenta una sopravvivenza di almeno cinque anni dalla diagnosi. In quest'ottica, particolare rilevanza risulta la preservazione della fertilità. Purtroppo, molti pazienti giovani divengono infertili sia per la malattia stessa sia in seguito alla terapia oncologica. Nel 2013 l'American Society of Clinical Oncology ha elaborato linee guida che affrontano l'aspetto pratico del rischio di infertilità suggerendo ai medici di discuterne il prima possibile con i pazienti e/o i loro genitori prima dell'inizio della chemioterapia e/o della terapia radiante. Nella femmina sono state proposte metodologie basate sulla Crioconservazione degli embrioni (permessa in Italia solo alle coppie sterili), Crioconservazione degli ovociti (iniziata in Italia dal 2004), Crioconservazione del tessuto ovarico (è l'unica metodica utilizzabile nelle prepuberi, iniziata negli anni 90), Ovaropessi (trasposizione delle ovaie al di fuori dalla pelvi) e Soppressione della secrezione gonadotropinica indotta dagli analoghi del GnRH (temporanea inattività ovarica). Nei maschi prepuberi è indicata la crioconservazione del tessuto testicolare per un successivo reimpianto testicolare (in fase sperimentale), mentre nei puberi è previsto il congelamento dello sperma. Tuttavia, è necessario informare il paziente che la crioconservazione del seme può ridurre la qualità del liquido seminale.

A livello mondiale le nascite dopo trattamenti volti a preservare la fertilità sono state una cinquantina, ma una sola in una paziente prepubere al momento della crioconservazione del tessuto ovarico. I nati da pazienti a lungo sopravvissuti non sono a rischio di malformazioni congenite, patologia oncoematologica e anomalie cromosomiche.

In conclusione, la crioconservazione del tessuto ovarico e testicolare rappresenta l'opportunità migliore per ottenere la capacità riproduttiva nei lungo sopravvissuti da patologia oncoematologica in età prepuberale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## DEFICIT DI GH (PDTA)

Patrizia Bruzzi

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Policlinico

U.O. Pediatria – Ambulatorio di Auxologia, Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Negli ultimi 2 anni (2015-2017), il gruppo di studio “Fisiopatologia dei processi di accrescimento e pubertà” si è impegnato per portare a termine l’elaborazione del Percorso Diagnostico, Terapeutico ed Assistenziale (PDTA) nazionale per il deficit di ormone della crescita (GHD) già iniziato nel precedente biennio. Scopo di tale lavoro è l’utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili (uniformità di diagnosi e follow-up di GHD in età evolutiva in tutto il territorio nazionale) mediante il miglioramento dell’appropriatezza delle prescrizioni (uniforme accesso alla terapia sostitutiva in tutto il territorio secondo Nota AIFA 39, Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 154 del 5 luglio 2014). Come sottolineato nel documento, attualmente non esiste infatti un “gold standard” diagnostico di riferimento, per GHD in età evolutiva.

Il documento si articola in più sezioni: definizione di bassa statura e di GHD, descrizione dei parametri auxologici necessari alla diagnosi, inclusi metodi di misurazione con indicazione delle specifiche curve di riferimento, definizione dell’iter diagnostico di GHD, anche in età di transizione, indicazioni terapeutiche e monitoraggio.

Inizialmente sono stati identificati scenari auxologici suggestivi di GHD quali:

- statura  $\leq -3$  deviazioni standard (DS);
- statura  $\leq -1.5$  DS rispetto al target familiare e velocità di crescita (VC)  $\leq -2$  DS o  $\leq -1.5$  DS dopo 2 anni consecutivi;
- statura  $\leq -2$  DS con VC  $\leq -1$  DS valutata su un anno, o decremento della statura di 0.5 DS in un anno in bambini al di sopra di 2 anni;
- in assenza di bassa statura, VC  $\leq -2$  DS su un anno, o  $\leq -1.5$  DS su due anni consecutivi;
- in presenza di bassa statura, segni suggestivi di una lesione endocranica (arresto della crescita, disturbi visivi, vomito e cefalea ricorrente....);
- concomitanti deficit dell’ipofisi anteriore (ipotiroidismo e/o ipocortisolismo centrali);
- segni o sintomi neonatali suggestivi di deficit di GH (ipoglicemia, ittero prolungato, micropene/criptorchidismo).

In questi casi, si è consigliata la programmazione di accertamenti di I livello (emocromo ed indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, elettroliti, emogasanalisi, proteine totali ed elettroforesi, esame chimico-fisico delle urine, screening per la malattia celiaca, funzionalità tiroidea, metabolismo fosfo-calcico, dosaggio di IGF-1, età ossea) propedeutici a quelli di competenza specialistica (test di stimolazione farmacologica, valutazione ormonale completa, RMN della regione ipotalamo-ipofisaria, test genetici). La diagnosi di GHD in età evolutiva non deve però mai basarsi sui soli dati biochimici (risposta patologica ai test farmacologici), ma deve sempre comprendere la valutazione dei parametri clinici ed auxologici.

La relazione ha quindi il fine di presentare e discutere nel dettaglio ogni sezione del PDTA.

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatrica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## TERAPIA DELL'IPOGONADISMO E FERTILITÀ FUTURA

Marco Cappa

Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù, IRCCS - Università di Tor Vergata, Roma

La pubertà è un processo che prevede il progressivo sviluppo dei caratteri secondari sessuali associati allo spurt puberale e terminano con l'acquisizione di tutte le funzioni riproduttive (produzione di gameti maturi). Lo sviluppo dei caratteri sessuali si evidenzia con l'incremento progressivo del tessuto mammario o l'aumento del volume testicolare, dei genitali e della peluria pubica e della peluria ascellare. Generalmente esiste una chiara associazione fra picco di crescita staturale e sviluppo dei caratteri sessuali, in particolare i ragazzi hanno lo spurt che corrisponde allo stadio 3-4 o al volume testicolare superiore a 10 ml secondo Prader. La mancanza di questa concordanza è quindi un'indice della mancata armonia di sviluppo puberale e può essere legata ad anomalie endocrine.

Si definisce ritardo puberale quando ci si trova in presenza di tutte le situazioni in cui nell'epoca ritenuta regolare non vi è inizio di pubertà e/o non vi è prosecuzione del normale sviluppo puberale.

Nei Paesi occidentali, in riferimento a soggetti di razza caucasica, si definisce pubertà ritardata la mancata comparsa dei caratteri sessuali a 14 anni nei maschi (età maggiori di circa 2 deviazioni standard rispetto all'età media di inizio dello sviluppo puberale). Viene definita come pubertà tarda anche la lenta progressione dello sviluppo puberale già iniziato, quando in due anni non si assiste al passaggio da uno stadio puberale a quello successivo o quando dopo cinque anni dall'inizio dello sviluppo puberale non si ha il completamento dello sviluppo sessuale, alcuni autori definiscono con il termine **detained puberty** (pubertà non progredita).

La diagnosi differenziale deve essere prima effettuata escludendo l'**ipogonadismo ipogonadotropinico**. La forma idiopatica è caratterizzata da bassi livelli di steroidi sessuali e di gonadotropine, le neuro immagini della zona ipotalamo ipofisaria sono normali e normali risultano tutte le altre tropine ipofisarie. Come sempre quando in medicina si definisce idiopatica la condizione risulta essere caratterizzata da una spiccata variabilità e eterogeneità. Inoltre nel caso specifico l'ipogonadismo ipogonadotropinico mostra una differente varietà di trasmissione e associazione con altre anomalie, questo indica che siamo ancora lontani da una corretta classificazione di questi pazienti.

La terapia è sempre discussa con il paziente e si può proporre su la base delle sue aspettative.

Se il desiderio maggiore è quello della rapida mascolinizzazione si devono preferire prodotti a base di testosterone. Il gel di testosterone a 2% partendo dalla dose di 10 mg al giorno con incrementi ogni sei mesi di 10 mg fino al raggiungimento del testosterone ematico nel range di normalità sembra ad oggi essere il migliore metodo da applicare con riduzione degli effetti collaterali. Mentre se si vuole dare maggiore importanza alla fertilità futura sicuramente si devono utilizzare la gonadotropine. Il problema delle terapie con gonadotropiniche è la necessità di somministrare FSH ed HCG a ritmi settimanali intensivi (3-4 somministrazioni settimanali). Recentemente è in via di sperimentazione un recFSH che ha una emivita di 14 gg.

Altro quadro clinico da prendere in considerazione è l'**ipogonadismo ipergonadotropinico**. Fra questi la sindrome di Klinefelter (KS) descritta per la prima volta nel 1942, ha una frequenza di 150 per 100.000 maschi (1:667 maschi), **è quindi la forma più frequente di ipogonadismo maschile**. La causa genetica è dovuta ad una non disgiunzione meiotica che può essere di origine paterna o di origine materna. Molti pazienti con KS non vengono diagnosticati, e approssimativamente circa il 10% vengono diagnosticati in epoca prenatale (amniocentesi), circa il 10% in età pediatrica-adolescenziale e il 20% in età adulta, quindi due terzi sfuggono alla diagnosi.

I pazienti si presentano alla soglia della pubertà con genitali prepuberali, testicoli di volume vicino ai 4 ml secondo Prader, che non progrediscono in corso di sviluppo puberale. In rari casi la pubertà sembra progredire normalmente e i testicoli raggiungono dimensioni ai limiti della norma (12 ml) e determinare un difficile riconoscimento del quadro clinico fino all'età adulta.

Nel bambino diagnosticato in età prepuberale, l'approccio terapeutico deve considerare l'intervento combinato con lo psicologo che dovrà preparare i genitori alla accettazione della diagnosi e successivamente alla comunicazione della diagnosi al piccolo paziente. Un follow up clinico e laboratoristico deve iniziare prima dell'inizio della pubertà, monitorando accrescimento (annualmente), maturazione ossea (all'inizio della pubertà), mineralometria ossea (1

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue TERAPIA DELL'IPOGONADISMO E FERTILITÀ FUTURA

volta in fase peri-puberale ed eventualmente al termine della pubertà). La terapia con androgeni deve essere iniziata monitorando i livelli di testosterone FSH ed LH plasmatici. Quando l'LH aumenta più di 2.5 SD sopra i valori medi per l'età o/e il testosterone è al di sotto del range di normalità per l'età, è indicato iniziare la terapia con androgeni. Alcuni autori invece preferiscono consigliare la terapia con androgeni all'insorgere dei primi sintomi quali la debolezza muscolare o altri sintomi descritti dai pazienti.

Da recenti report si è potuto constatare che l'inizio della terapia con androgeni avviene generalmente fra i 13,5-14,5 anni, cioè quando è possibile notare la mancata progressione della pubertà.

La terapia comunemente utilizzata è il testosterone enantato alla dose di 50 mg i.m ogni 4 settimane per tre mesi con incremento a 100 mg i.m. ogni 3 settimane per altri 6 mesi e successivamente incrementando di 25-50 mg ogni 6 mesi arrivando alle dosi dell'adulto di 250 mg ogni 2-3 settimane. Le nuove formulazioni quali il testosterone undecanoato long acting (1 g ogni 10-14 settimane) comincia solo ora ad avere una applicazione negli adolescenti affetti da KS, e non ci sono ancora risultati a lungo termine. Gli altri prodotti quali compresse, gel, patch transdermici e adesivi buccali sono sicuramente prodotti che danno una maggiore stabilità ematica dei livelli di testosterone, e se sono associati ad una buona compliance del paziente sono da preferire alle altre formulazioni. Nella tabella sono indicati i prodotti attualmente disponibili per il trattamento con androgeni dei pazienti affetti da KS.

Nel paziente con KS diagnosticato in età adulta la terapia dovrebbe essere iniziata appena effettuata la diagnosi. È discussa la utilità di non iniziare la terapia con testosterone prima di aver preservato tessuto gonadico per ottenere una fertilità futura.

**Tabella 1. Preparazioni di testosterone suggeriti nella terapia dell'ipogonadismo.**

Sostanza	Formato	Modo di somministrazione	Dose suggerita
Testosterone undecanoato	capsule	orale	120-160 mg/die
Testosterone undecanoato	iniezioni	intramuscolare	1 g ogni 10-14 settimane
Testosterone enantato	iniezioni	intramuscolare	250 mg ogni 2-3 settimane
Testosterone	Gel 2%	cute	50 mg /die
Testosterone	cerotti	cute	2.5-7.5 mg/die
Testosterone	cerotti	Cute/scroto	4-6 mg/die
Testosterone	Adesivo buccale	bocca	60 mg/die

## LE AMENORREE: CAUSE E TRATTAMENTO

Alessandra Cassio

Programma di Endocrinologia Pediatrica, UO Pediatria, AOU S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna

L'amenorrea primaria (AP) è definibile come assenza del flusso mestruale all'età di 15 anni o dopo un lasso di tempo superiore a 3 anni dall'inizio dello sviluppo mammario. Si definisce altresì AP l'assenza del flusso mestruale a 13 anni ma in assenza di sviluppo mammario. L'amenorrea secondaria (AS) è la scomparsa del flusso mestruale per un periodo medio di 6 mesi (3-12 mesi).

L'amenorrea in età adolescenziale può derivare da molteplici cause (tabella 1) e tutte le cause di AS possono determinare anche una AP.

Tab.1. Principali cause di amenorrea in età adolescenziale

<b>CAUSE IPOTALAMICHE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Funzionali: ritardo puberale costituzionale, alterazioni del dispendio energetico (DCA, stress, esercizio fisico eccessivo), malattie croniche (celiachia)</li><li>• Difetto isolato di GnRH (S.Kallmann)</li><li>• Tumori, traumi, infezioni e/o irradiazioni SNC</li></ul>
<b>CAUSE IPOFISARIE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deficit isolato di gonadotropine, panipopituitarismo</li><li>• Empty sella</li><li>• Iperprolattinemia</li></ul>
<b>CAUSE OVARICHE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Insufficienza ovarica primitiva: congenita (anomalie cromosomiche/genetiche, difetti enzimatici), acquisita (autoimmune, iatrogena), idiopatica</li></ul>
<b>MISCELLANEA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PCOS (multifattoriale)</li><li>• Malformazioni utero/vagina (S. Rokitansky, imene imperforato, setti vaginali)</li><li>• S. Insensibilità androgeni</li><li>• Altre malattie endocrine (tiroide, surrene)</li></ul>

Nell'approccio diagnostico iniziale, in particolare per l'AP, è importante la valutazione della presenza e del grado di sviluppo mammario, nonché l'accertamento ecografico della presenza o meno dell'utero e del suo carattere prepubere o pubere. Oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, l'iniziale workup dell'amenorrea prevede la valutazione dei livelli sierici di gonadotropine, estradiolo, prolattina e TSH.

Le finalità del trattamento possono variare notevolmente in base alla causa dell'amenorrea.

Nei casi sia di origine ipotalamo-ipofisaria che ovarica in cui è necessario indurre la pubertà, la terapia ormonale sostitutiva prevede 3 fasi. Una prima fase caratterizzata da bassi dosaggi estrogenici in progressivo incremento può durare fino a 18 mesi ed ha lo scopo di indurre lo sviluppo mammario ed uterino e di favorire l'iniziale picco di massa ossea; una seconda fase ha lo scopo di indurre le mestruazioni ed è caratterizzata da un più elevato dosaggio estrogenico associato all'introduzione di un progestinico per 10 giorni al mese. Segue quindi una fase di mantenimento a lungo termine.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## NUOVI INDICATORI PRECOCI DI RISCHIO DI COMPLICANZA

*Francesco Chiarelli*

*Cattedra di Pediatria, Università di Chieti*

Il Diabete di tipo 1 (T1D) si associa a numerose complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia) e macrovascolari, che sono responsabili di gran parte della morbilità e mortalità nei pazienti affetti da tale patologia. Nei paesi industrializzati il diabete è classificato tra le principali cause di insufficienza renale, cecità e amputazione degli arti inferiori, e come una delle principali cause di decessi per malattie cardiovascolari. Sebbene stadi avanzati delle complicanze vascolari siano rari nei bambini e negli adolescenti con diabete di tipo 1, c'è chiara evidenza che segni precoci di tali complicanze si manifestino a breve distanza di tempo dalla diagnosi, e che il loro sviluppo e progressione si accentui durante la pubertà.

Esistono evidenze discordanti sulla sensibilità e specificità dei biomarker attualmente utilizzati per la diagnosi e la valutazione della progressione della nefropatia diabetica. Fin dal passato, la microalbuminuria è stata considerata il principale marcatore di nefropatia diabetica e rischio cardiovascolare. Tuttavia, diversi studi prospettici, hanno successivamente evidenziato che il limite del valore predittivo di tale marker per la sviluppo di macroalbuminuria e la presenza di alterazioni strutturali anche in soggetti con microalbuminuria. L'implementazione di efficaci strategie terapeutiche, come l'ottimizzazione del compenso glicemico e l'uso dei bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS), ha profondamente mutato la storia naturale della malattia ed oggi solo circa un terzo dei soggetti con microalbuminuria progredisce a macroalbuminuria, mentre una consistente percentuale di pazienti regredisce a normoalbuminuria. Oltre alla microalbuminuria, classici biomarker, correntemente usati per la predizione del rischio di sviluppo del diabete, sono la velocità di filtrazione glomerulare, la creatinina e l'urea. La ricerca attuale si sta focalizzando sull'utilizzo di nuovi biomarker di danno glomerulare, danno tubulare, di stress ossidativo e di infiammazione renale. Tra i nuovi marcatori più indagati KIM-1 e NGAL,

Tra le complicanze microvascolari, la retinopatia diabetica ha andamento cronico-evolutivo, è presente nel 75% dei casi dei diabetici dopo 15 anni di malattia e rappresenta la principale causa di cecità nella popolazione occidentale di età compresa tra i 20 e i 70 aa. È dimostrata la forte correlazione tra i livelli di HbA1c ed insorgenza e progressione di retinopatia diabetica.

Le complicanze micro- e macrovascolari del diabete influenzano negativamente la prognosi dei giovani pazienti con DM1. Una delle principali sfide per prevenire le complicazioni vascolari in T1D riguarda l'identificazione accurata di pazienti ad alto rischio, in una fase precoce, quando la patologia può essere suscettibile all'intervento. Nuove ricerche sono necessarie per identificare precocemente i soggetti a rischio e prevenire lo sviluppo e la progressione delle complicanze vascolari del diabete.

### **Bibliografia**

Carole G. Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy. Canadian J of kidney Health and Disease 2017

Sophia Y. Wang. Incidence and Risk Factors for developing Diabetic Retinopathy among Youths with type 1 or type 2 diabetes throughout the united States. Ophthalmology 2017.

Progressive Retinal Vasodilation in Patients With Type 1 diabetes: A Longitudinal Study of Retinal Vascular geometry. Retinal Vascular Geometry in Type 1 Diabetes. IVOS May 2017.

Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. World J Diabetes 2014.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## THE MICROBIOME AND TYPE 1 DIABETES: WHERE TO GO NEXT?

*de Beaufort C.<sup>1,2</sup>, A. Heintz- Buschart<sup>2</sup>, P. Wilmes<sup>2</sup>*

*1 DECCP, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg*

*2 Luxembourg Center for System Biomedicine, University of Luxembourg , Belval, Luxembourg*

### *Key message*

- 1- Harmonization of the methodology to collect and analyse the gut microbiome is needed.
- 2- Careful analysis of the microbiome, the initial colonization as well as the interaction with the host may lead to better understanding of type 1 diabetes pathogenesis.

The incidence of Type 1 diabetes is globally increasing. Genetic predisposition in combination with (an) environmental factor(s) seem to cause an auto immune disruption - humoral as well as cellular - and progressive destruction of insulin secreting beta cells which will lead to insulin deficiency and the need for a life long treatment. So far the environmental culprit(s) for the initiation of the destructive progress remains an enigma, although viral, bacterial as well as food factors have been identified as potential candidates.

Over the last 10 years the gut microbiome, as well as the interaction between this functional unit and its host – locally and genetically – has become a potential player, suggesting that this new ‘organ’ may provide a/the new pathway for different -so far non elucidated- diseases, such as obesity, autism, PD, diabetes etc.

If this holds true, it could lead to new paths for disease prevention.

For type 1 diabetes mellitus several studies have been published but have found seemingly contradictory results. Potential explanations may be found in the different methods used to collect and analyse the microbiome. In our recent paper we analysed the intra and inter-variability of the gastrointestinal microbiome in multiplex diabetes family members while applying an integrative approach (Roume et al 2015, Muller et al 2015) to resolve the functional characteristics of the gut microbiome (Heintz et al Nature Microbiology 2016). In this study, we demonstrated a clear effect of the family membership on the structural and functional composition of the microbiome. When analysing the T1DM population, no taxonomic differences were identified, but a lower secretion of specific exocrine pancreatic enzymes in combination with a change in the associated microbial metabolic function in different taxa, could be observed.

This suggests that the analysis of the functional unit and not only the taxonomic description may be more relevant. Early pancreatic beta cell specific immune reactions are demonstrated in the first years of life. Based on animal studies, the weaning period may play a major role.

In the study TRIGR, an international study in the genetically at high risk newborns, the investigators hypothesize that a diet composed of hydrolysed infant formula, compared with regular cow’s milk-based formula, may prevent type 1 diabetes in these children (TRIGR study group 2011). One should take into account that during this early period of life, the gut colonization takes place as well, and many different interactions are ongoing between this emerging microbiome and its host.

A recent study in Zebrafish suggests, that the pancreatic beta cell expansion may depend on a specific bacterial protein (Hampton-Hill 2016). Whether this is relevant for human beta cell function is unknown, but it clearly suggests that one should keep an open mind, with respect to the pathogenesis of type 1 diabetes. Environmental factors, beta cell dependent factors or microbiome dependent aggression or defence may all contribute to the development of beta cell destruction and type 1 diabetes.

*In conclusion*, the careful study of the human microbiome from birth onwards, may allow better understanding of different human diseases, and open new pathways for prevention/intervention.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## RACHITISMO PRIMARIO E SECONDARIO

*Luisa de Sanctis*

*SSD Endocrinologia Pediatrica – OIRM- Città della Salute e della Scienza  
Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino*

La vitamina D contribuisce alla regolazione del metabolismo calcio-fosforico e quindi influenza i processi di acquisizione della massa ossea che iniziano durante la vita fetale e culminano in età giovane adulta con il raggiungimento del picco di massa ossea.

La conseguenza “storica” del deficit di vitamina D è il rachitismo, una patologia che per la maggioranza dei casi è secondaria ad una ridotta esposizione ai raggi solari, fonte principale di attivazione della vitamina D nel nostro organismo, ad una carenza alimentare o ad un alterato assorbimento o metabolismo della vitamina associato a diverse patologie o terapie croniche (rachitismo secondario), ma che può essere anche legata a rari disordini genetici, che inficiano la sintesi, l’attivazione o la risposta recettoriale-nucleare della vitamina D (rachitismo primario). Il rachitismo carenziale viene ancora diagnostico in tutto il mondo, in particolare nei soggetti immigrati e adottati; le modificazioni della vita sociale e delle abitudini alimentari hanno tuttavia riportato alla ribalta un problema che si pensava accantonato nei Paesi industrializzati. D’altra parte, i progressi degli studi di biologia molecolare hanno permesso di diagnosticare in modo definito anche le rare forme ereditarie.

Un deficit di vitamina D nel tempo può interferire con l’acquisizione del picco di massa ossea, aumentando il rischio di sviluppare osteoporosi da adulti. Pertanto, la precoce identificazione dei fattori di rischio di deficit e la profilassi con vitamina D nei rachitismi secondari da un lato e la cura più appropriata nei rachitismi primari dall’altro rappresentano gli strumenti essenziali per la promozione della salute ossea di bambini e adolescenti. La valutazione dello stato vitaminico D può essere effettuata mediante il dosaggio dei livelli circolanti della vitamina idrossilata in posizione 25 [25(OH)D]. Negli ultimi anni si è assistito a un grande dibattito per la definizione di uno stato vitaminico D ottimale; nell’ottobre 2015 la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) e la Società Italiana di Pediatria (SIP), in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), hanno pubblicato la Consensus “Vitamina D in età pediatrica”, secondo cui si è in presenza di deficit di vitamina quando i livelli di 25(OH)D sono <20 ng/ml. Studi epidemiologici condotti sull’età pediatrica in Italia hanno evidenziato una prevalenza superiore al 50 per cento di ipovitaminosi D su tutto il territorio nazionale, superiore all’80 per cento nell’età adolescenziale. Sono stati così definiti i fabbisogni giornalieri di calcio e vitamina D raccomandati in età pediatrica e sono stati pubblicati i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti (LARN) per la popolazione italiana ed i principali di rischio di deficit di vitamina D in età pediatrica. La Consensus italiana tuttavia non consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D prima o durante la profilassi con vitamina D, ma raccomanda la valutazione dello stato vitaminico D esclusivamente nei soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi continuativa. Il rachitismo, la conseguenza estrema del deficit di vitamina D, è una patologia caratterizzata da una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo neoformato ed è specifica dell’età evolutiva in quanto, interessando le cartilagini di crescita, si presenta esclusivamente prima della saldatura delle ossa lunghe.

Le ossa in più rapido accrescimento o più visibili ad occhio nudo (come il cranio, le coste, il polso e gli arti inferiori) sono quelle in cui si evincono maggiormente i segni del rachitismo che portano a deformazione e conseguente disabilità. La prima infanzia e l’adolescenza sono periodi caratterizzati da un’elevata velocità di crescita staturale e sono quindi esposti a un rischio maggiore di rachitismo. Le classiche deformità ossee (braccialetto rachitico, caviglia rachitica, varismo/valgismo degli arti inferiori) si sviluppano più frequentemente nel bambino, mentre durante l’adolescenza sono più comuni sintomi aspecifici (per esempio mialgie o dolore osseo soprattutto agli arti inferiori o difficoltà a salire le scale, irritabilità, ascessi dentali, fratture secondarie a traumi minimi).

La diagnostica delle diverse forme di rachitismo comunemente si avvale, oltre al dosaggio sierico dei livelli di vitamina 25(OH)D e di 1,25(OH)D, di quello di calcio, fosforo, magnesio, fosfatasi alcalina e PTH e di quello urinario di calcio, fosforo e creatinina; la valutazione dello stato di salute ossea dei reperti radiologici e densitometrici. Le

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatrica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue RACHITISMO PRIMARIO E SECONDARIO

stesse valutazioni vengono utilizzate per il monitoraggio dell'evoluzione della patologia a fine trattamento e nel follow-up.

La profilassi con vitamina D rappresenta lo strumento fondamentale per la prevenzione del rachitismo carenziale, in particolare durante il primo anno di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento, in quanto gli apporti dietetici di vitamina D sono ridotti rispetto al fabbisogno e i neonati e i lattanti vengono certamente scarsamente esposti alla luce del sole.

In assenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D si raccomanda la somministrazione di 400 UI/die di vitamina D per tutto il primo anno di vita, mentre in presenza di fattori di rischio possono essere somministrate fino a 1.000 UI/die, anche dopo il compimento del primo anno di vita, a giudizio del pediatra curante, al fine di ottimizzare i processi di acquisizione della massa ossea che culminano nel raggiungimento del picco di massa ossea in età adolescenziale.

Il trattamento del rachitismo, primario o secondario, si avvale della somministrazione della vitamina D, sottoforma di colecalciferolo o ergocalciferolo, attivata in posizione 1 o 25 o nella forma attiva, con dosaggi variabili (1000-5000 UI/die o 10.000-50.000 UI/settimana), a seconda della patologia sottostante, per 8-12 settimane, seguite da dosi di mantenimento.

Nelle forme di alterato metabolismo della vitamina D, malassorbimento o nei pazienti obesi talora possono essere necessarie dosi maggiori.

Per prevenire la "hungry bone syndrome" spesso è richiesta la supplementazione di calcio.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## IL DIABETE NON AUTOIMMUNE

*Maurizio Delvecchio*

*UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Madonna delle Grazie, Azienda Sanitaria Locale di Matera*

Il diabete non autoimmune rappresenta il 5-8% di tutte le diagnosi di diabete mellito dell'età pediatrica. Tale percentuale varia a seconda delle casistiche e dell'etnia. I notevoli progressi che sono stati compiuti in questo campo negli ultimi 20 anni sono testimoniati dagli aggiornamenti periodici della classificazione eziologica sia dell'ISPAD che dell'ADA. Di fronte a un bambino con diagnosi biochimica di diabete mellito, il dosaggio degli autoanticorpi specifici costituisce un punto di passaggio obbligato per la definizione eziologica. A meno di dati clinici ed anamnestici dirimenti, solo la negatività di tutti e 5 gli autoanticorpi specifici oggi disponibili consente di parlare di diabete mellito non autoimmune.

La forma più frequente di diabete mellito non autoimmune è rappresentata dal diabete monogenico, tra cui distinguiamo soprattutto il Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) e il diabete neonatale.

Il MODY è caratterizzato da iperglicemia, assenza di autoimmunità ed ereditarietà di tipo autosomico dominante. La forma più frequente è dovuta alle mutazioni di GCK, che causano iperglicemia a digiuno e ridotta tolleranza glucidica. La diagnosi di iperglicemia in questi casi avviene in genere occasionalmente e in prima decade di vita. Questi pazienti non necessitano di terapia dietetica e raramente richiedono un trattamento con ipoglicemizzanti in quanto caratterizzati da iperglicemia border line. Seconda causa in ordine di frequenza di MODY sono le mutazioni di HNF1A, caratterizzate da un fenotipo biochimico più "aggressivo" che esordisce spesso durante la pubertà. L'iperglicemia è ingravescente col passare degli anni. Il trattamento di scelta in questi casi è rappresentato dalle sulfaniluree, in grado di attivare i canali del potassio ATP-dipendenti e rendere normoglicemici questi pazienti. In questi casi, il rischio di complicanze microvascolari inizia ad essere significativo in quarta decade di vita. Meno frequenti sono le mutazioni di HNF4A, caratterizzate da fenotipo glicemico simile alle mutazioni di HNF1A ma con quadro biochimico più moderato. Meno frequenti sono le altre cause genetiche di MODY (ad oggi sono noti 13 geni malattia), tra le quali citiamo le mutazioni di HNF1B associate ad insufficienza renale ingravescente e cisti sia renali che pancreatiche.

Altra forma di diabete monogenico è il diabete neonatale, che esordisce normalmente entro i 6 mesi di vita. I geni più frequentemente responsabili di questa forma di diabete sono ABCC8, KCNJ11 e INS. Dal punto di vista clinico, possiamo distinguere forme a carattere permanente, ossia senza alcun periodo di remissione, e a carattere transitorio, caratterizzate da un periodo di remissione clinica che può comparire già nei primi mesi di vita e durare fino alla pubertà. Quest'ultima forma è causata nella metà circa dei casi da disomia uniparentale del cromosoma 6. Anche nel diabete mellito neonatale, il trattamento di scelta è rappresentato dalle sulfaniluree. Dati a 10 anni, indicano che il paziente risponde molto bene a lungo termine in oltre il 90% dei casi e che col passare del tempo la dose viene sensibilmente ridotta. Alcune mutazioni di KCNJ11 si associano anche a disturbi neuromotori che regrediscono pressoché completamente con l'assunzione di sulfanilurea.

Se nei pazienti MODY la mutazione è ereditata da uno dei genitori in oltre il 90% dei casi, nel diabete mellito neonatale le mutazioni avvengono più frequentemente nella linea germinale.

Tra le forme di diabete non autoimmune, annoveriamo il diabete sindromico, caratterizzato da manifestazioni extra-pancreatiche. La più frequente è la sindrome di Wolfram, che si manifesta anche con atrofia dei nervi ottici, sordità neurosensoriale e diabete insipido. Questi pazienti presentano anche una lenta degenerazione del parenchima nervoso che porta a disturbi psichiatrici e compromissione dei centri nervosi che regolano le funzioni vitali.

Tra le forme di diabete non autoimmune abbiamo anche il diabete secondario, dove l'iperglicemia è secondaria ad altra patologia. La più frequente è il diabete mellito secondario alla fibrosi cistica, in cui l'alterazione del pancreas esocrino si associa ad alterazione anche del pancreas endocrino. In tutte le forme di diabete secondario, l'anamnesi e la diagnosi di base sono dirimenti più della diagnostica di laboratorio.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## ALTERATO RIMODELLAMENTO OSSEO NELLE MALATTIE ENDOCRINE

*Maria Felicia Faienza, Giacomina Brunetti*

*Università "A. Moro" Bari*

Il processo di rimodellamento osseo comprende il riassorbimento di osso preesistente e la produzione di osso di nuova formazione in risposta a mutate condizioni metaboliche o a sollecitazioni meccaniche. Le cellule coinvolte in tale processo sono gli osteoblasti (cellule deputate alla deposizione di osso) e gli osteoclasti (cellule deputate al riassorbimento dell'osso). In condizioni fisiologiche vi è un equilibrio tra il riassorbimento osseo e la deposizione di osso. Questo equilibrio viene alterato in condizioni patologiche a favore del riassorbimento osseo. RANKL e osteoprotegerina (OPG) sono citochine secrete dagli osteoblasti e dalle cellule stromali del midollo osseo. RANKL promuove la formazione e l'attivazione degli osteoclasti ed inibisce l'apoptosi. OPG funziona da recettore escsa per bloccare il segnale di RANKL. La ratio RANKL/OPG determina la massa ossea e le proprietà strutturali dell'osso. Ci sono molti studi che stanno chiarendo il ruolo di RANKL e OPG in patologie in cui è coinvolto l'osso. Nei soggetti con sindrome adeno-genitale da deficit di 21-idrossilasi (21-OHD) è stata dimostrata un'aumentata osteoclastogenesi nelle colture ottenute da cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC). Inoltre è stata dimostrata la presenza di precursori circolanti degli osteoclasti e la produzione di RANKL da parte dei linfociti T. Nei sieri dei pazienti con 21-OHD sono stati riscontrati elevati livelli di RANKL e ridotti livelli di OPG rispetto ai controlli. Pertanto in tali pz sembrerebbe esserci uno sbilanciamento tra RANKL e OPG a favore di RANKL che spiegherebbe l'aumentata osteoclastogenesi. Inoltre nei pazienti con 21-OHD sembrerebbe interessata anche la produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti in quanto sono stati riscontrati elevati livelli di dickopf-1 (DKK-1), inibitore del segnale di Wnt ed inibitore dell'osteoblastogenesi. Nelle pazienti con sindrome di Turner con alti livelli di FSH è stata dimostrata un'elevata osteoclastogenesi delle PBMC, un'elevata espressione di RANKL nelle cellule T, un'elevata espressione di TNF- $\alpha$  e RANK nei monociti ed elevati livelli sierici di RANKL. Livelli elevati di DKK-1 e sclerostina, inibitori del segnale di Wnt, sono stati riscontrati in bambini ed adolescenti con diabete mellito tipo 1 (DMT1), che correlano con il controllo metabolico. I soggetti con DMT1 in terapia con microinfusore presentano una minore compromissione ossea ed un migliore controllo metabolico rispetto ai soggetti in trattamento con terapia multiniettiva.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## NODULO TIROIDEO NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

*Roberto Gastaldi, Elena Poggi, Katia Perri, Marta Marchi*

*Clinica Pediatrica Università di Genova - IRCCS Giannina Gaslini Genova*

I noduli tiroidei sono relativamente rari durante l'età evolutiva e nella maggior parte dei casi sono benigni, tuttavia possono presentare più frequentemente rispetto all'età adulta, caratteristiche di malignità. Essi vengono classificati in base alle caratteristiche cliniche, ecografiche, scintigrafiche e citologiche/istologiche; l'anamnesi di pregressa irradiazione al distretto testa/collo, la carenza di iodio, la familiarità per noduli/carcinoma tiroideo ed alcune sindromi genetiche sono fattori favorevoli all'insorgenza di noduli tiroidei.

La diagnostica, il trattamento ed il follow-up dei noduli tiroidei in età evolutiva deve essere multidisciplinare, le figure coinvolte sono: pediatra endocrinologo, ecografista, medico nucleare, anatomopatologo e chirurgo.

Molto frequentemente il nodulo tiroideo viene diagnosticato nel corso di un'ecografia del collo eseguita per altri motivi, mentre i noduli di dimensioni maggiori sono visibili e palpabili nella regione anteriore del collo.

La diagnostica inizia con la valutazione clinica: osservazione della regione tiroidea, mobilità del nodulo con la deglutizione, palpazione e rapporti con le strutture circostanti, presenza di linfonodi. Importante il rilievo della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca per escludere un nodulo iperfunzionante, in questo caso il TSH sarà soppresso e la conferma diagnostica si avrà con la scintigrafia tiroidea. La funzionalità tiroidea è solitamente normale, anche se un TSH al quartile superiore del range di normalità può essere sospetto per nodulo maligno. Utile eseguire la valutazione dell'autoimmunità tiroidea, mentre, in questa fase, non ha particolare utilità il dosaggio della tireoglobulina, sul dosaggio della calcitonina vi sono pareri contrastanti, certamente un valore molto elevato è suggestivo di carcinoma midollare tiroideo.

L'ecografia della tiroide e dei linfonodi del collo rappresenta l'esame fondamentale nella diagnostica dei noduli tiroidei in quanto permette di ottenere una prima indicazione sulla possibile natura maligna del nodulo e dei linfonodi. Sono ormai codificati precisi parametri ecografici, non solo dimensionali, che permettono di porre il sospetto di nodulo maligno, quindi l'indicazione ad eseguire la biopsia con ago sottile eco-guidata (FNAB).

Sul materiale biologico prelevato con la FNAB viene eseguito l'esame citologico ed istologico, la ricerca immunostochimica di markers tumorali (calcitonina, galectina 3 e telomerasi) e di markers molecolari (BRAF (7q34) per Ca papillare, RET/PTC (10q11.2) per Ca midollare), mentre sul liquido di lavaggio è possibile eseguire il dosaggio di tireoglobulina, calcitonina e paratormone.

Qualora l'esame citologico del nodulo tiroideo sia suggestivo per un nodulo benigno, il paziente verrà avviato ad un follow-up clinico ed ecografico, nel caso in cui l'esame citologico sia compatibile, secondo i parametri di Bethesda o SIAPEC/AIT, con una condizione di malignità, verrà eseguita la classificazione TNM che considera le caratteristiche del carcinoma, dei linfonodi e delle metastasi a distanza ed il paziente verrà inquadrato in una classe di rischio che può essere bassa, intermedia o elevata.

Questi parametri sono fondamentali per assicurare al paziente la scelta terapeutica più razionale, "in primis" l'approccio chirurgico, questo deve essere eseguito in Centri con provata esperienza, il tipo di intervento, più o meno radicale, dovrà considerare tutte le risultanze sopra riportate oltre, ovviamente, l'esperienza del chirurgo.

La stratificazione nelle tre classi di rischio rappresenta inoltre uno strumento indispensabile per stabilire se e come eseguire la terapia radio metabolica con <sup>131</sup>I. Questa deve essere eseguita in centri di Medicina Nucleare con esperienza e riservata a pazienti con indicatori prognostici sfavorevoli e con metastasi a distanza.

La terapia con L-tiroxina non è solitamente indicata nei noduli benigni, può essere indicata in alcune situazioni particolari, mentre è indispensabile dopo la tiroidectomia.

Il carcinoma differenziato tiroideo ha solitamente una buona prognosi "quoad vitam", ma è indispensabile avviare il paziente ad un preciso e rigoroso programma di follow-up.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## RICERCA CLINICA NELLE MALATTIE RARE: OPPORTUNITÀ, SFIDE E SOLUZIONI

Graziano Grugni

*Divisione di Auxologia, IRCCS Ospedale S. Giuseppe, Istituto Auxologico Italiano, Verbania.*

Le criticità di maggior rilievo che contraddistinguono le Malattie Rare (MR) sono legate alle difficoltà diagnostiche, alla loro evoluzione cronica e spesso invalidante, alla scarsità di percorsi assistenziali validati e condivisi su ampia scala, nonché alla mancanza di terapie eziologiche ed alla ridotta fruibilità dei trattamenti già esistenti. Tale complessità di problemi fa sì che tutti questi ambiti necessitino di nuova conoscenza, da quello epidemiologico, alla ricerca di base, a quello clinico, con il fine ultimo di assicurare risposte innovative ai bisogni dei pazienti.

Con queste premesse, è evidente come la ricerca, in particolare quella clinica, rappresenti lo strumento di elezione per accrescere il nostro expertise sulle MR e verso di essa sia necessario promuovere iniziative che siano in grado di attrarre l'interesse dei ricercatori e dell'industria, come riporta anche il Piano Nazionale MR 2013-2016 del Ministero della Salute.

Questa esigenza incontra tuttavia una serie di difficoltà, quali l'elevato numero e l'eterogeneità delle MR, la scarsa numerosità dei pazienti, il ridotto numero di esperti, l'insufficienza delle risorse dedicate e lo scarso interesse dell'industria per questo tipo di ricerche, che individualmente hanno un basso impatto sociale.

Nell'affrontare questi snodi fondamentali, la sfida è, tra gli altri, quella di:

- allargare la rete degli studi collaborativi, sia nazionali che internazionali;
- sviluppare protocolli sperimentali clinici alternativi, applicabili a casistiche poche numerose;
- implementare la disponibilità di piattaforme altamente tecnologiche;
- favorire con aspetti normativi e fiscali innovativi il coinvolgimento dell'industria;
- potenziare il ruolo dell'Università e degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) riconosciuti a livello nazionale, nell'ambito delle rispettive aree di riferimento;
- ottimizzare l'impiego delle risorse attualmente disponibili e sfruttare le opportunità esistenti.

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, i risultati preliminari di una indagine promossa da UNIAMO F.I.M.R. Onlus in collaborazione con il Ministero della Salute, condotta in 37 IRCCS su 49, è emerso che nel 2016 i 346 progetti sulle MR hanno assorbito il 12,4% delle risorse complessivamente investite nell'anno in progetti di ricerca corrente (per un valore di oltre 15 milioni di euro). Sempre nel 2016, gli IRCCS sono stati finanziati per i progetti di ricerca finalizzata sulle MR per una somma complessiva di 4,9 milioni di euro, pari al 13,5% del totale. Il tutto senza dimenticare gli investimenti promossi sul versante della ricerca a livello europeo, ora con Horizon 2020, il nuovo programma quadro per il periodo 2014-2020 nel quale è prevista un'attenzione specifica per il settore delle MR, ed il Terzo programma Salute. Ed è proprio la ricerca scientifica ad aver da sempre segnato la via delle reti europee, tanto che la capacità di ricerca è uno dei criteri fondamentali che devono soddisfare i Centri che si candidano a far parte delle reti di riferimento europee o ERN (European Reference Network), la più recente delle opportunità offerte alla comunità scientifica sovranazionale nel sostegno, tra gli altri, all'attività dei ricercatori.

I segnali che giungono dalla comunità scientifica nazionale sono nel complesso confortanti: aumentano gli studi clinici autorizzati sulle MR, che dai 117 del 2013 passano a 160 nel 2016, come pure è in crescita la presenza dei gruppi di ricerca italiani nei progetti relativi alle MR inseriti nella piattaforma Orphanet, passando dal 18,3% del 2014 al 20,6% nel 2016. La capacità dei ricercatori italiani di produrre risultati scientifici competitivi sul tema delle MR è attestata inoltre dall'elevato numero delle pubblicazioni. Da un censimento sulla produttività scientifica dei Soci SIEDP sulle MR, effettuato attraverso la ricerca su PubMed relativamente al periodo gennaio 2014 – giugno 2017, considerando solo quelle in cui il coordinatore del lavoro risulta appartenente ad un'istituzione italiana, si sono identificati 380 lavori, di cui 128 del 2014, 124 del 2015, 97 del 2016 e 31 del 2017, con una produzione media di 108 all'anno. Questo risultato appare tanto più significativo, se correlato alla limitata disponibilità di fondi dedicati. Occorre tuttavia sottolineare come siano ancora molti gli aspetti su cui dover compiere ulteriori passi in avanti per assicurare una ricerca clinica sulle MR sempre più efficace, a partire dalla necessità di sviluppare un modello

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatrica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue RICERCA CLINICA NELLE MALATTIE RARE: OPPORTUNITÀ, SFIDE E SOLUZIONI

collaborativo tra i principali protagonisti della ricerca sulle MR, che includa a pieno titolo le Associazioni dei pazienti e che punti decisamente verso la multidisciplinarietà. In quest'ottica, la ricerca clinica potrà cercare di dare soluzioni ai molteplici bisogni dei malati rari attraverso il potenziamento di svariati filoni di sviluppo, tra cui i registri dei pazienti e le banche-dati ne rappresentano strumenti chiave, includendo altresì l'impegno nel settore dei farmaci orfani e degli strumenti non farmacologici, quali le protesi, la riabilitazione e la robotica. Senza dimenticare la necessità di costruire un sistema di tracciabilità delle ricerche sulle MR, con una valutazione ex post dei risultati ottenuti, e di un'azione volta a sviluppare e potenziare gli strumenti a supporto di tali ricerche, quali lo sviluppo di PDTA, linee guida e consensus.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA TERAPIA DURANTE L'ESERCIZIO FISICO NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE CON DIABETE

*Fortunato Lombardo and Expert Panel\**

U.O.C di Clinica Pediatrica, AOU G. Martino, Università degli Studi di Messina

\*Expert Panel: Valentino Cherubini<sup>1</sup>, Felice Citriniti<sup>2</sup>, Giuseppe D'Annunzio<sup>3</sup>, Roberto Franceschi<sup>4</sup>, Dario Iafusco<sup>5</sup>, Claudio Maffei<sup>6</sup>, Enza Mozzillo<sup>7</sup>, Ivana Rabbone<sup>8</sup>, Andrea Rigamonti<sup>9</sup>, Carlo Ripoli<sup>10</sup>, Andrea Scaramuzza<sup>11</sup>, Riccardo Schiaffini<sup>12</sup>, Sonia Toni<sup>13</sup>, Stefano Tuminì<sup>14</sup>, Giuliana Valerio<sup>15</sup>, Clara Zecchino<sup>16</sup>, Stefano Zucchini<sup>17</sup>.

<sup>1</sup> S.O.S. Diabetologia Pediatrica, Dip. Materno-Infantile AOU Osp. Riuniti, Presidio "G. Salesi" Ancona. <sup>2</sup> S.O.C. Pediatria, Servizio di Diabetologia Pediatrica, Osp. Pugliese-Ciaccio Catanzaro. <sup>3</sup> Clinica Pediatrica, Istituto Gianna Gaslini, Genova. <sup>4</sup> S.C. Pediatria Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica Osp. S. Chiara di Trento. <sup>5</sup> Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Università degli Studi Luigi Vanvitelli, Napoli. <sup>6</sup> UOC di Pediatria, AOU integrata, Università di Verona. <sup>7</sup> Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli. <sup>8</sup> S.S.D. Endocrinologia Pediatrica Città della salute e della Scienza, Osp. Infantile Regina Margherita, Torino. <sup>9</sup> UO Pediatria, Ambulatorio di Diabetologia Pediatrica, IRCCS Osp. San Raffaele, Milano. <sup>10</sup> S.S di Diabetologia dell'età evolutiva Clinica Pediatrica I, Osp. Microcitemico AOU G. Brotzu, Cagliari. <sup>11</sup> Diabetologia Pediatrica- ASST, Osp. Maggiore, Cremona. <sup>12</sup> UOSD Diabetologia, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma. <sup>13</sup> Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze. <sup>14</sup> Responsabile Servizio Regionale di Diabetologia Pediatrica. ASL 2, Abruzzo, Chieti. <sup>15</sup> Dip. Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope, Napoli. <sup>16</sup> D.A.I Scienze e Chirurgia Pediatrica, UO Pediatria Generale e Specialistica Universitaria B. Trambusti, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari. <sup>17</sup> Endocrinologia Pediatrica, Osp. S. Orsola-Malpughi, Bologna.

L'attività motoria praticata sin dai primi anni di vita fa acquisire al bambino il controllo dei propri movimenti muscolari, sviluppa precisione, forza, agilità, padronanza di sé. L'esercizio potenzia gli effetti ipoglicemizzanti della terapia insulinica diminuendone il fabbisogno, favorisce il controllo della pressione arteriosa, aumenta l'utilizzazione del glucosio, migliora la qualità di vita e agevola le relazioni sociali, prolungando quindi le aspettative di vita e il benessere psicofisico nel bambino e nell'adulto. Già nel lontano 1950, Elliot P. Joslin, intuì l'importanza dell'attività fisica come componente essenziale nel mantenimento di un equilibrato andamento glicometabolico nel paziente con DM1. I suoi benefici sono relativi non solo al mantenimento dell'euglicemia, ma si riversano anche nella prevenzione di complicanze acute e croniche cui il soggetto con diabete risulta essere predisposto. È ormai noto come l'attività fisica possa, però, contribuire alla determinazione di ipo e iperglicemie, innescando nei giovani pazienti e nelle loro famiglie una spirale di eventi che incutono timore portando all'astensione dallo sport. La capacità di adeguare un buon regime terapeutico per ottenere una partecipazione sicura e un'alta performance durante le attività sportive è un'importante strategia di management nelle persone con DM1. Nasce dunque la necessità di stilare delle raccomandazioni al fine di indirizzare il medico diabetologo e il paziente diabetico nella corretta gestione del diabete in corso di esercizio fisico, garantendo un'adeguata preparazione e fornendo consigli utili che permettano di evitare ipoglicemie gravi o, in condizioni estreme, il coma ipoglicemico, che generalmente si manifestano durante o dopo un esercizio fisico intenso non associato a delle norme alimentari adeguate o al corretto dosaggio dell'insulina.

I bambini e gli adolescenti con DM1 dovrebbero avere gli stessi benefici per la salute e per il tempo libero come gli adulti e gli dovrebbe essere consentito di partecipare con pari opportunità e con la medesima sicurezza allo sport. Il diabete non deve limitare la capacità di eccellere in un sport preferito. Il nostro obiettivo è dunque quello di fornire i consigli necessari affinché anche i soggetti con DM1 si possano dedicare allo sport con serenità e sicurezza. È utile quindi rispettare le regole a disposizione per raggiungere un traguardo ambito ovvero quello di praticare attività fisica senza paure e senza diversità rispetto alla popolazione non diabetica. Ricordiamoci sempre che "uno stile di vita regolare e una corretta attività fisica non solo aggiungono anni alla nostra vita, ma aggiungono vita ai nostri anni". Il Gruppo di Studio di Diabetologia (GdS) della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha elaborato le "Raccomandazioni su esercizio fisico e diabete tipo 1 in età pediatrica". Esse costituiscono uno strumento pratico per la Società scientifica ma possono essere usate anche come supporto per i pazienti e le amministrazioni pubbliche che gestiscono le risorse. Queste raccomandazioni rispecchiano le indicazioni di altre Società Scientifiche internazionali (ISPAD, EASD, ADA, NHMRC, SIGN), e sono state adattate alla realtà nazionale. Basandosi su un'ampia revisione della letteratura, condotta secondo le regole della *evidence based medicine*, sono

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatrica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## **segue RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA TERAPIA DURANTE L'ESERCIZIO FISICO NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE CON DIABETE**

stati affrontati nel dettaglio i seguenti capitoli, considerati essenziali: Fisiologia e fisiopatologia dell'attività fisica nel bambino e nell'adolescente con e senza DM1, Gestione della terapia insulinica in pazienti in terapia multi-iniettiva e con microinfusore di insulina, Monitoraggio glicemico intensivo e Utilizzo dei sistemi integrati, Alimentazione, Legislatura dell'attività fisica sia agonistica che non agonistica, Le complicanze dovute allo svolgimento dell'esercizio fisico, e si concludono proponendo una Scheda terapeutica personalizzata e flow-chart specifiche e pratiche. Al termine di ogni capitolo sono state inserite, in modo sintetico, le raccomandazioni pratiche scaturite dalle discussioni. Infine, una peculiarità delle raccomandazioni italiane è la proposizione di raccomandazioni specifiche per gruppi di età, identificando i bambini in età prescolare (fino ai 6 anni), i bambini che frequentano la scuola di primo grado (6-11 anni), e gli adolescenti (12-18 anni). Questo perchè abbiamo la consapevolezza che i bambini non sono "adulti in miniatura" e presentano specifiche peculiarità che si modificano con la crescita. È nostra convinzione che il Servizio Sanitario debba garantire tutte le risorse necessarie per assicurare lo svolgimento in sicurezza di una adeguata attività fisica, a tutti i bambini ed adolescenti con DM1, secondo gli standard di cura previsti dalle presenti raccomandazioni per l'età pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## NEW INSIGHTS INTO THE GENETICS OF SHORT STATURE

Giuseppa Patti, *Mohamad Maghnie*

Departments of Pediatrics, Istituto Giannina Gaslini, University of Genova, Genova, Italy

Normal growth in children is a reflection of general health and it is the result of the coordination of many factors: genetic influences, appropriate intrauterine environment; adequate nutrition, nurturing psychosocial environment, normal patterns of growth hormone and thyroid hormone secretion, and timely generation of sex steroids. Many intracellular pathways and different genes involved in the regulation of growth have been discovered recently. Likewise, genome-wide association studies have revealed that the normal variation in height could largely be due to genes influencing growth plate through a wide variety of mechanisms. In this article, the mechanisms underlying growth and height are briefly reported.

### **Genes and genotype-phenotype spectrum**

Many genes are involved in growth regulation either at the level of hypothalamus-pituitary (GH-IGF-I axis), liver (GH receptor and post-receptor signaling) and target organs (IGF-I receptor and post-receptor signaling/bone).

Recent studies revealed that defects in the same genes, such as SHOX (short stature homeobox), NPR2 (natriuretic peptide receptor gene), ACAN (aggrecan protein gene), FGFR3 (fibroblast growth factor signaling)(tab.1) can present clinically either as a skeletal dysplasia or as idiopathic short stature. The severe phenotype tends to occur when the gene involved is critical for growth plate function, the mutation alters protein function and the mutation occurs in the homozygous state. On the contrary, a milder phenotype tends to occur when the gene involved is not critical for growth plate function, the mutation only partially disrupts protein function and when the mutation occurs in heterozygous state.

For instance, homozygous or compound heterozygous inactivating SHOX mutations cause Langer mesomelic dysplasia, while heterozygous mutations or deletions of SHOX cause a milder skeletal dysplasia, Leri-Well dyschondrosteosis or present clinically as idiopathic short stature. SHOX mutations account for 2-15% of individuals with idiopathic short stature but the prevalence in large cohorts remains unknown.

In some cases, tall stature can involve the same genes as short stature. In particular for genes promoting longitudinal bone growth, such as NPR2, a gain of function mutation causes tall stature, and a severe loss of function mutation causes skeletal dysplasia. Conversely, for genes that inhibit longitudinal bone growth, such as FGFR3, gain of function mutations cause short stature while loss of function mutations cause tall stature.

Mutations in genes encoding proteins involved in essential cellular processes can cause syndromes characterized by intrauterine and post-natal growth failure.

### **Intracellular pathways**

A variety of intracellular pathways with important roles in growth plate chondrogenesis have recently been discovered. RAS-MAPK plays an important role in skeletal growth, promoting cellular proliferation, differentiation and survival of growth plate chondrocytes.

Increased activation of this pathway results in a number of syndromes including Noonan, LEOPARD and Costello, which are all characterized by growth failure and neurocutaneous manifestations. On the other hand, a decreased activity of this pathway results in Sotos syndrome, characterized by tall stature.

First discovered in Drosophila, the Mammalian Hippo signaling pathway, has emerged as one of the major mechanisms controlling organ size and growth. The role of the Hippo pathway in human linear growth is unknown yet.

### **Genome-wide association studies**

Genome-wide association studies revealed that the normal variation in height could largely be due to genes influencing the growth plate through a wide variety of mechanisms. Approximately 700 common associated variants have been identified by genome-wide association studies. A further 83 height-associated coding variants with lower minor-allele frequencies and effects of up to 2 centimeters per allele have been reported recently.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue NEW INSIGHTS INTO THE GENETICS OF SHORT STATURE

As reported in a recent study, variants with a larger effect size on height variation tend to be rare. Therefore, many children with idiopathic short stature are likely to have inherited polymorphisms that negatively modulate linear growth.

### ***DNA repair defects***

Short stature is a common feature in many syndromes associated with DNA repair defects. Best known examples are Fanconi anaemia, characterized by bone marrow failure, a high predisposition to cancer and skin pigmentation; and Bloom syndrome, characterized by sun-sensitive telangiectatic skin and predisposition to malignancy. In addition, TRAP gene mutations have recently been identified as a cause of severe microcephalic primordial dwarfism. These children have a high risk of respiratory tract infections, moderate global developmental delay and life-threatening events.

### ***Imprinting disorders***

Silver-Russell syndrome (SRS) and Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) are two well known examples of clinically opposite growth-affecting imprinting disorders. The expression of both syndromes usually depends on the parental origin of the chromosome in which the imprinted genes reside. Most cases of SRS and BWS are associated with opposite epigenetic or genetic abnormalities in the 11p15 chromosomal region leading to opposite imbalances in the expression of imprinted genes. SRS is also caused by maternal uniparental disomy 7 (UPD7), which is usually identified in 5-10% of the cases, and is therefore the first imprinting disorder that affects 2 different chromosomes. Another UPD syndrome associated with short stature is Temple syndrome caused by maternal UPD14.

### **Conclusion**

Growth is influenced by hormonal, biological, genetic and environmental factors. Recent findings in cellular biology and in clinical genetics have uncovered a wide range of new regulatory systems that control skeletal growth. These new findings have demonstrated that the GH-IGF1 axis is just one of the many regulatory systems involved in linear growth. Genome-wide-association studies have revealed that numerous variants are responsible for more or less severe forms of short stature.

All these findings will allow a progressive reduction in the number of children with diagnosis of idiopathic short stature in the future, and they may enable the development of targeted therapies. Phase 2 studies on short-stature related bone conditions like achondroplasia and X-linked hypophosphatemia are ongoing and promising.

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatria

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## TRANSITION FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD IN CHILDHOOD-ONSET GHD

*Mohamad Maghnie*

*Departments of Pediatrics, Istituto Giannina Gaslini, University of Genova, Genova, Italy*

Transition refers to a broad set of physical and psychological changes, arbitrarily defined as starting in late puberty and ending with full adult maturation. This usually implies a period from mid to late teens until 6-7 years after achievement of final height. During the transition years statural growth is complete but somatic development still continues and peak bone mass is achieved. In fact, it has been shown that discontinuing recombinant growth hormone (rhGH) treatment causes an increase in fat mass and decrease in muscle mass, reduction in bone mineral content and deterioration of the lipid profile. Conversely, rhGH replacement is followed by an increase of muscle mass and decrease of fat mass, increased bone mineral content and density and improved quality of life. Thus, according to current guidelines, patients with growth hormone deficiency (GHD) should continue rhGH treatment during the transition years to achieve full skeletal maturation.

However, rhGH replacement should be limited only to patients with permanent GHD. In this regard, literature data show that between 25-100% of children with idiopathic GHD show normalization of GH secretion when retested at the completion of statural growth. Thus, testing for GH deficiency should be undertaken with an intention to treat in patients at risk of permanent GHD.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## NOVITÀ NEL MANAGEMENT DELL'OBESITÀ

*Melania Manco*

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

La prevalenza di obesità pediatrica è stabilmente elevata. In Italia, un bambino su quattro è affetto da obesità. Nel contempo aumenta l'incidenza di obesità severa che colpisce il 2-6% della popolazione europea di età compresa tra i 2 ed i 19 anni. Molte le questioni ancora aperte in tema di obesità, soprattutto quando l'obesità è severa. Non conosciamo a fondo le cause dell'aumentata incidenza, non abbiamo una definizione univoca di obesità severa, i targets della terapia sono molteplici e regolati da complessi meccanismi fisiologici. Gli studi clinici che indagano l'efficacia dei diversi interventi terapeutici forniscono risultati frammentari e spesso non riproducibili. L'approccio terapeutico multidisciplinare atto ad indurre un cambiamento persistente dello stile di vita del paziente e della famiglia è unanimemente considerato la terapia di elezione. L'intervento mira all'acquisizione di una corretta alimentazione, ad incentivare l'attività fisica e a ridurre la sedentarietà rendendo il paziente e la famiglia attivi e motivati nel controllo degli stimoli e nell'adesione al cammino terapeutico. La tecnologia può essere di ausilio nel monitorare e nel favorire l'aderenza del paziente alle prescrizioni, identificando i fattori di rischio "obesiogeni" e favorendone la correzione. Nella maggioranza dei casi, l'intervento terapeutico produce risultati non soddisfacenti, soprattutto nel lungo termine e nel paziente affetto da obesità severa. Le terapie farmacologiche sono scarsamente considerate in età pediatrica e pochi sono i trials clinici ad oggi condotti. Al contrario, aumenta esponenzialmente il numero di pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica. Il paziente obeso è un paziente affetto da una patologia talmente complessa da richiedere approcci terapeutici molteplici e non fondati solo su considerazioni limitate all'effetto sul peso corporeo. Discutiamo limiti e prospettive terapeutiche focalizzando l'attenzione in particolare sulle forme di obesità estrema nei diversi scenari di vita reale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## QUANDO E PERCHÉ L'ONCOEMATOLOGO RICHIEDE LA CONSULENZA DELL'ENDOCRINOLOGO

*Maura Massimino, Ettore Seregni, Federica Pallotti, Marta Podda, Cristina Meazza, Monica Terenziani*

*SC Pediatria e Medicina Nucleare, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano*

Quando .... l'oncoematologo richiede la consulenza dell'endocrinologo": semplicemente la risposta è *sempre!*  
... perché l'oncoematologo richiede la consulenza dell'endocrinologo è il tema di questa relazione.

La loro continua collaborazione, e la reciproca confidenza culturale, possono migliorare la vita dei pazienti. La possibilità di sopravvivenza dei tumori pediatrici è migliorata con una percentuale di sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi dell'80%. Il 50% di tali pazienti ha esperienza di almeno un problema endocrino durante la sua vita, legato alla sede ed all'attività del tumore, all'uso della chirurgia, della radioterapia, dei farmaci, in particolare gli alchilanti. Anche le nuove terapie target come gli inibitori delle tirosinchinasi (TKI) e gli stimolatori del sistema immunitario sono associati con alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario. Le alterazioni si manifestano per un periodo variabile da pochi mesi a decine di anni a seconda della variabilità dei fattori di rischio.

I pazienti sopravvissuti più danneggiati sono stati affetti da:

Linfoma di Hodgkin (60%)

Tumori del sistema nervoso centrale (54%)

Leucemie acute (45%)

Sarcomi delle parti molli (41%)

Linfomi non-Hodgkin (40%)

Neuroblastoma (32%)

Nefroblastoma (28%)

Sarcomi dell'osso (28%)

Le alterazioni endocrine sono estremamente frequenti e variano come tempo di comparsa. Possono essere: primo segno di malattia, sincrone con la diagnosi, comparire a distanza di mesi, a distanza di anni. La Frequenza dipende dalla sede della neoplasia, dalle terapie instaurate, dalle patologie concomitanti.

Le alterazioni ipotalamo-ipofisarie comprendono diabete insipido, deficit di ormone somatotropo (GH), gonadotropine (LH, FSH), ormone tireotropo (TSH), adrenocorticotropo (ACTH), pubertà precoce, alterazioni del senso della fame e sete, del bilancio energetico.

Le alterazioni Periferiche riguardano le gonadi, la tiroide, lo scheletro.

La "Riabilitazione" endocrinologica è Immediata all'insorgenza in caso di Diabete insipido, Pubertà precoce, Ipotiroidismo, Ipocortisolismo, Ipogonadismo, Deficit di mineralizzazione mentre è "Ragionata" e rimandata per il Deficit di GH.

La relazione discuterà tutti questi aspetti ed anche le possibili attività preventive riportando dati originali.

I sopravvissuti (guariti) ad un tumore in infanzia ed adolescenza hanno bisogno di una transizione multidisciplinare nell'età adulta con la capacità di guidare lo Screening a lungo termine, la Prevenzione, la Cura

L'endocrinologo è sicuramente parte di questo team. La frequenza delle visite è basata sulla complessità della situazione. Loro compito è interpretare i test (v DXA), fare lo screening metabolico e gli interventi appropriati.

O condividere il follow-up con il team degli oncologi pediatri.

La conoscenza degli effetti a distanza sul sistema endocrino è infatti in continua espansione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## IDENTIFICAZIONE E MANAGEMENT DEI DISORDINI ELETTROLITICI NELLE NEOPLASIE CEREBRALI

*Patrizia Matarazzo, Gerdi Tuli*

*SSD Endocrinologia O.I.R.M. Città della Salute e della Scienza di Torino*

I disturbi idroelettrolitici nelle neoplasie cerebrali sono molto frequenti e costituiscono un fattore di rischio metabolico rilevante da gestire con attenzione.

I tre quadri biochimici che si presentano nei tumori cerebrali sono il Diabete Insipido Centrale (CDI), la Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH) e la Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSW), le cui caratteristiche biochimiche e cliniche e la diagnostica differenziale sono già state illustrate dal Relatore precedente. I quadri tipici sono dati dal Diabete Insipido nei Germinomi Ipotalamici, dalla SIADH nei Gliomi/Astroцитomi Ipotalamici e dalla risposta trifasica post-operatoria (DI-SIADH-DI) nei Craniofaringiomi.

Tuttavia, in relazione alle modifiche di volume della lesione neoplastica in corso di chemioterapia, alla idratazione forzata durante chemioterapia, all'effetto sul tubulo renale specifico di alcuni chemioterapici (agonisti o antagonisti dell'ADH), tutte le 3 situazioni metaboliche possono riscontrarsi nei soggetti con tumore cerebrale, alternate o anche tra loro associate.

Questo rende particolarmente delicata la loro gestione.

Per il Diabete Insipido Centrale, il trattamento "standard" consiste nella terapia ormonale sostitutiva con dD8 desammin-vasopressina (DDAVP=ADH), a dosi e con via di somministrazione variabile in base ad età, peso, patologia dei pazienti. Attualmente la modalità di impiego più utilizzata è la forma sub-linguale in cpr da 60-120 mcg, alla dose di 1-4 mcg/kg/die, ripartiti in 2-3 somministrazioni/die con l'obiettivo di "normalizzare" il bilancio idrico/eliminato e la sodiemia. Nella fase perioperatoria o qualora si renda necessaria la somministrazione parenterale, si utilizzano dosi di 0.5-1 mcg a bolo al bisogno.

È comunque importante nei soggetti con CDI valutare sempre la presenza e l'adeguatezza del centro/senso della sete che costituisce il primo cardine di difesa verso la disidratazione: nei soggetti in terapia cronica ben compensata con DDAVP, e con normale senso (centro) della sete, i liquidi per os sono lasciati liberi da gestire al paziente o ai genitori se bambino piccolo; nei soggetti con alterato centro della sete, che mostrano un DI adipsico, è necessario stabilire un apporto idrico fisso e gestire il DDAVP in base a questo e alla sodiemia (meglio "tarata" su valori alti che bassi).

Per la SIADH, la terapia si basa sulla restrizione idrica nelle forme croniche e moderate (Na 136-130 mmol/L); sull'infusione di soluzioni isotoniche nei momenti di scompenso o qualora la restrizione idrica non sia applicabile (come avviene proprio durante la chemioterapia), sull'infusione di soluzioni ipertoniche (fisiologiche a doppia-tripla concentrazione) nelle iponatremie acute e severe (Na < 120 mmol/L con crisi convulsive) in ambito semi-intensivo e con monitoraggio serrato; nelle forme croniche severe (sodiemia 130-120 mmol/L) con sintomatologia associata (cefalea, nausea, vertigini, crisi convulsive), buoni risultati sta ottenendo l'impiego dei vaptani (farmaci ad azione anti-ADH), al momento peraltro ancora off-label in pediatria.

Nella CSW la terapia si basa sull'apporto idrico, adeguato alle perdite, di soluzioni isotoniche o moderatamente ipertoniche in base ai valori di sodiemia e alla sintomatologia.

È fondamentale ricordare 2 principi:

- la correzione delle alterazioni del sodio (iper- o iponatremia) va fatta tempestivamente ma cautamente, ottenendo una variazione di 0.5-1 mmol/ora per prevenire la mielinolisi pontina
- per correggere sia le iper- che le iponatremie si devono utilizzare soluzioni ISOTONICHE (sol. Fisiologica 0.9% o salina bilanciata arricchita con NaCl).

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## NOVITÀ NEL MANAGEMENT DELLE DISLIPIDEMIE

Giuseppina Rosaria Umato e Emanuele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Il management delle dislipidemie in età pediatrica rappresenta un importante momento di prevenzione per la salute cardiovascolare dell'adulto in quanto i bambini dislipidemici sviluppano precocemente segni di aterogenesi (1). Mabuchi et al. nel 1989 riportavano la presenza di stenosi coronariche in maschi affetti da ipercolesterolemia familiare (FH) prima dei 17 anni ed in femmine con età inferiore ai 25 anni (2). Inoltre, è stato riportato che un aumento dello spessore carotideo può essere rilevato già dalla prima decade di vita e che risulta essere direttamente correlato ai livelli plasmatici di colesterolo LDL (3). Parallelamente, diverse evidenze scientifiche hanno dimostrato l'efficacia della terapia ipolipemizzante nel ridurre significativamente il rischio cardiovascolare in età adulta se intrapresa precocemente (4, 5). Ne consegue pertanto l'importanza dello screening e dell'eventuale trattamento sin dall'età pediatrica. L'American Academy of Pediatrics ed la National Lipid Association consigliano di effettuare uno screening univesale tra i 9 e gli 11 anni (6, 7) e dopo i 2 anni di vita nei casi a rischio. Per condizioni a rischio si intendono bambini con genitori affetti da dislipidemia o in terapia ipolipemizzante, bambini con storia familiare positiva per accidente cardiovascolare precoce (età <55 anni per gli uomini e 65 anni per le donne), oppure con obesità, ipertensione o diabete mellito (8). La FH è la più comune dislipidemia primaria in età pediatrica; è una patologia a trasmissione autosomica dominante e colpisce 1/500 individui nella forma eterozigote (HeFH), mentre la forma omozigote è più rara (1/1.000.000) (9). La patologia è dovuta a mutazioni interessanti una delle proteine coinvolte nello smaltimento delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Il target terapeutico della HeFH è rappresentato da valori di colesterolo LDL  $\leq$  130mg/dL o da una riduzione di almeno il 50% dei livelli iniziali (9). Il primo approccio terapeutico è rappresentato da modifiche dello stile di vita: dieta a basso contenuto di colesterolo (<300mg/die) ed incremento dell'attività motoria (6, 9). La terapia farmacologica è consigliata in pazienti di età superiore a 10 anni, con LDL  $\geq$  190mg/dL oppure LDL  $\geq$  160mg/dL e storia familiare positiva con mancata risposta alle modifiche comportamentali dopo 6 mesi (9). Attualmente le statine rappresentano i farmaci di prima scelta per la terapia dell'ipercolesterolemia. Agiscono inibendo la sintesi del colesterolo e si sono dimostrate efficaci nella riduzione dei livelli di LDL. La riduzione del colesterolo LDL varia dal 20% al 40% a seconda della statina somministrata (1), mentre il successo terapeutico è raggiunto in circa il 30% dei casi (10). I principali effetti collaterali sono legati alla tossicità muscolare (rhabdmiolisi) ed alla teratogenicità. Tuttavia, un recente studio longitudinale ha dimostrato nei bambini affetti da HeFH una buona efficacia delle statine nel ridurre lo spessore carotideo con una buona tollerabilità a dieci anni di trattamento (11). In Italia è consentita la prescrizione esclusivamente della pravastatina e della rosuvastatina. La rosuvastatina rappresenta la statina a maggiore efficacia. In un trial doppio cieco controllato con placebo, 177 bambini affetti da HeFH, trattati con rosuvastatina, hanno mostrato una riduzione media del 40% dei livelli di LDL. Inoltre, il 40% dei pazienti ha raggiunto il goal LDL  $\leq$  110 mg/dl, il 68% LDL  $\leq$  130 mg/dl, con una buona tollerabilità (12). Attualmente la sfida terapeutica maggiore è rappresentata da quella importante fetta di pazienti che non raggiunge il target terapeutico con la monoterapia al massimo dosaggio. L'associazione con le resine intestinali (colestiramina) è di solito mal tollerata ed associata a scarsa compliance. Diverse evidenze sono a favore dell'associazione statina-ezetimibe, molecola in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di colesterolo con una buona tollerabilità (10, 13), riportando una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia nella riduzione dei livelli di LDL (riduzione media del 50%) (13). Questa associazione rappresenta il trattamento di seconda linea negli adulti, ma al momento non sono disponibili dati sufficienti per stabilirne la sicurezza ed il regime posologico in età pediatrica. Allo stesso modo, sono necessari studi longitudinali che valutino l'utilità terapeutica di uno shift da una statina con minor potenza ad una con maggior potenza farmacologica.

### Bibliografia

1. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD006401.
2. Mabuchi H, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Circulation. 1989;79(2):225-32.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue **NOVITÀ NEL MANAGEMENT DELLE DISLIPIDEMIE**

3. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *The Lancet*. 2004;363(9406):369-70.
4. de Jongh S. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With Simvastatin. *Circulation*. 2002;106(17):2231-7.
5. Wiegman A HB, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
6. Daniels SR, Greer FR, Committee on N. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
7. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1 Suppl):S1-43.
8. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272-80.
9. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011;5(3):133-40.
10. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Smets EM, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. *Paediatr Drugs*. 2015;17(2):159-66.
11. Kusters DM AH, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, Hutten BA. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-7.
12. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1121-6.
13. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421-9.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## SINDROMI DA IPERACCRESIMENTO

Alessandro Mussa

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale S. Anna, Città della Salute e della Scienza di Torino - Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino*

L'iperaccrescimento generalizzato è definito da almeno uno dei parametri auxometrici (peso alla nascita, lunghezza/altezza, circonferenza cranica)  $>97^{\circ}$  percentile. Nella definizione è indispensabile tener conto di parametri normativi corretti per sesso, popolazione, età o, nel caso di neonati, età gestazionale. L'iperaccrescimento fetale e neonatale necessita di essere differenziato da un punto di vista pratico da una serie di condizioni: diabete e obesità materna, postmaturità, macrocrania secondarie e, soprattutto, varianti familiari/constituzionali della norma. Nell'infanzia l'iperaccrescimento necessita diagnosi differenziale con altre cause di alta statura (varianti normali e familiarità, obesità, endocrinopatie, sindrome dell'X-fragile e cromosomopatie). L'iperaccrescimento localizzato/segmentario interessa, viceversa, solo una parte del corpo, che risulta sproporzionato o asimmetrico, potendosi presentare isolato o associato ad altre malformazioni. La definizione di iperaccrescimento segmentario è clinica, non strumentale. Pur essendo tradizionalmente considerato caratteristica cardine delle sindromi da iperaccrescimento, l'eccesso accrescitivo è attualmente considerato caratteristica non costante in molte di queste sindromi. La specifica sindrome da iperaccrescimento viene più frequentemente sospettata in base al pattern di presentazione sindromico e la diagnosi differenziale tra queste sindromi è talvolta possibile solo con indagine molecolare (tabella). Le scoperte nel campo della biologia molecolare di questi disordini sono recenti e hanno consentito di definire cause molecolari e delineare pathway biologici implicati sia nella crescita somatica che nell'oncogenesi, nonché di definire nuovi meccanismi di regolazione della trascrizione genica (imprinting). Nonostante ciascuna delle sindromi da iperaccrescimento abbia un profilo clinico specifico (tabella), esiste un ampio grado di severità nelle manifestazioni e sovrapposizione della presentazione tra i vari disordini. Questo rende indispensabile la conferma di un sospetto clinico mediante esame molecolare: una corretta classificazione molecolare è indispensabile per fornire consulenza genetica e per formulare una prognosi, vista l'ampia variabilità nella prognosi, nel grado di compromissione dello sviluppo psicomotorio, dello stato di salute in vita adulta e della probabilità di sviluppare tumori. Molte delle sindromi da iperaccrescimento comportano, infatti, un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie nell'infanzia e talvolta in età adulta. In alcuni casi, basandosi sul rischio e sulla presenza di metodiche diagnostiche appropriate, è possibile intraprendere percorsi di sorveglianza oncologica/screening volti alla precoce individuazione e cura dei tumori. Il modello è rappresentato dalla sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS), il più frequente di questi disordini (prevalenza 1:10,000), l'unico per il quale esiste una definizione chiara del pattern fenotipico, una stima e stratificazione accurata del rischio oncologico e protocolli diagnostici e di follow-up condivisi.

*Vedere tabella nella pagina successiva.*

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue SINDROMI DA IPERACCRESIMENTO

Sindrome	Genetica	Caratteristiche	Rischio tumorale	Istotipi	Sorveglianza oncologica
Beckwith-Wiedemann (BWS)	Epimutazioni 11p15.5 (non ereditarie), mutazione inattivante <i>CDKN1c</i> (ereditabile in linea materna), rarissimi eventi genomici (ereditabili)	Macroglossia, nevo flammeo, pits/incisure auricolari, onfaloele/ernia ombelicale, iperinsulinismo, organomegalia, microcefalia relativa, associazione con ART, prematurità	7% (a seconda del sottogruppo molecolare 2-28%)	Wilms, epatoblastoma, neuroblastoma, carcinoma surrenalico, rabdomiosarcoma	Ecografia ogni 3 mesi fino a 7 anni ± dosaggio AFP ogni 3 mesi fino a 4 anni
Sotos	NSD1	Spiccata macrocefalia, fronte ampia bozzuta, mento a punta, disturbi neurocomportamentali, ritardo psicomotorio, anomalie SNC (ventricolomegalia)	2%	Neuroblastoma	Sorveglianza clinica
Weaver	EZH2	Ipertelorismo, camptodattilia, solco sopra il mento, alta statura, ritardato sviluppo psicomotorio	~6%	Neuroblastoma, linfomi/leucemie	Sorveglianza clinica
Simpson-Golabi-Behmel tipo I e II	GPC3, PIGA (X-linked)	Macroglossia, dismorfismi, filtro prominente, capezzoli sovranumerari, difetti parete addominale, ernia diaframmatica, ipoglicemia, più severa la tipo 2 (associazione con idrope fetale)	7.5%	Come BWS	Come BWS
Perlman	DIS3L2	Microsomia, organomegalia, polidramnios, ipotonia, criptorchidismo, dimorfismi, ritardo psicomotorio, elevata mortalità neonatale	30-40%	Wilms	Ecografia ogni 3 mesi
Bannayan-Riley-Ruvalcaba (PTEN-opathies)	PTEN	Macrocefalia, lipomi, macchie del glande, tricoilemmoma linguale, amartomatosi intestinale, tiroidite autoimmune, ritardo psicomotorio	Penetranza crescente con età adulta fino a ~100%	Carcinomi a tiroide, rene, colon, mammella, utero, melanoma	Bambini: eco tiroide annuale. Adulti: renale, tiroidite, uterina, mammaria, coloscopia, dermoscopia
PI3K-related megalencephaly syndromes: megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) e megalencephaly-capillary malformation (MCAP)	MPPH: mutazioni germline in PIK3R2, AKT3, CCND2 MCAP: mutazioni postzigotiche (raramente germline) in PIK3CA	Macrocefalia fetale/neonatale, ventricolomegalia, idrocefalia, ectopia tonsille cerebellari e malformazione di Chiari, polimicrogyria, ritardato sviluppo psicomotorio, polidattilia postassiale ± sindattilia, iperplasia corporea segmentaria, anomalie vascolari cutanee, epilessia	rari	-	Sorveglianza clinica
Spettro fenotipico CLOVES	Mutazione postzigotica PIK3CA	Iperaccrescimento segmentario + spettro fenotipico con Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Spinal anomalies	rari	-	Sorveglianza clinica
Proteus	Mutazione attivante somatica AKT1	Iperaccrescimento asimmetrico, macrodattilia, iperplasia palmare/plantare e nevi congenitali cerebriformi, anomalie vertebrali, lipomi, limf/angiomomi e malformazioni vascolari	rari	-	Sorveglianza clinica
Iperaccrescimento Laterizzato Isolato (ex Emiperplasia Corporea Isolata)	Raramente riscontrate epimutazioni della BWS	Iperaccrescimento segmentario isolato	5%	Come BWS	Come BWS

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## IDENTIFICAZIONE DEI DISORDINI ELETTROLITICI NEI TUMORI CEREBRALI (TC) PEDIATRICI (PARTE 1)

Enrico Opocher

Oncoematologia Pediatrica, AOU di Padova

I Disturbi Elettrolitici (DE) sono un possibile segno dei Tumori cerebrali (TC) di varie istologie ed in particolare della regione ipotalamica/soprasellare. I principali disturbi elettrolitici sono il diabete insipido centrale (CDI), la sindrome da inappropriata secrezione da ADH (SIADH) e/o sindrome da perdita di Sali (CSWS). Tali disturbi possono essere presente già alla diagnosi (10-15%) e/o post-trattamento (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) ed è importante riconoscerli tempestivamente per un adeguato management e ridurre i rischi di uno scompenso idroelettrolitico acuto (ipo/ipersodiemia).

Il CDI è caratterizzato da una poliuria ipo-osmolare da deficit Vasopressina (ADH) ed è di frequente riscontro alla diagnosi (10-12%) o come complicanza peri/post-chirurgica (50-83%) secondaria alla manipolazione e/o alterazioni vascolari del peduncolo ipofisario (pituitary stalk resection). Può essere parziale o totale, transitorio (ore fino a 48h post NCH) o persistente (trifasico). I TC più frequentemente associati a CDI sono i tumori a cellule germinali (TCG secernenti o non secernenti), i craniofaringiomi, seguiti dai gliomi a basso grado (LGG) ipotalamo-chiasmatici e la Istiocitosi a Cellule di Langherans (LCH) con interessamento del sistema nervoso centrale (SNC). In presenza di CDI ed ispessimento del peduncolo ipofisario è importante ricercare altri segni associati (coinvolgimento dell'adenopofisi, marcatori tumorali, effetto massa marcato con aumento delle dimensioni o presenza di lesioni ossee) che potrebbero aumentare la probabilità di trovarsi di fronte ad una forma neoplastica.

La SIADH è caratterizzata da oliguria ipo-osmolare associata ad eccessiva secrezione ADH, è più raramente presente nei TC alla diagnosi, più spesso post chirurgia ipofisi (8-21%), spesso durante la fase intermedia del CDI trifasico. È necessario escludere altre cause di SIADH quali farmaci (Ciclofosfamide alte dosi, Vincristina, Carbamazepina), Infezioni (SNC, polmonari), traumatismi cranici, scompenso cardiaco. La SIADH è un disturbo in genere transitorio.

La CSWS è caratterizzata da poliuria ipo-osmolare e natriuresi da deplezione volume extra-cellulare per un difetto di trasporto del sodio. Presente in 4% dei bambini post chirurgia (< 24-48h) è molto spesso transitoria (3-4 settimane) e raramente persiste nel tempo quale esito del trattamento.

In conclusione i DE possono essere un segno clinico e laboratoristico che pone (in diagnosi differenziale) varie forme di TC in età pediatrica. È fondamentale una completa valutazione (pre/post-chirurgia) dell'equilibrio idrosalino (ed endocrinologico) nei pazienti di età pediatrica con DE e sospetto TC che prevede: profilo biochimico ed ormonale dell'asse neuro + adenoipofisi, markers tumorali afp/bHCG (diagnostici se +), RM encefalo (con mdc) +/- rachide con sequenze dedicate per ipofisi esame di scelta.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## ETÀ DI TRANSIZIONE – IPOPIUITARISMO – IL PUNTO DI VISTA DELL'ENDOCRINOLOGO

*Maurizio Poggi*

*UOC Endocrinologia – Azienda Ospedaliera Sant'Andrea – Roma*

I progressi nella diagnosi e terapia di numerose patologie pediatriche rendono sempre più possibili lunghe sopravvivenze e la necessità, quindi, di doversi confrontare con pazienti che raggiungono quella che viene definita età di transizione, fissata arbitrariamente, tra i 15 e i 25 anni.

L'età di transizione è quel periodo che intercorre tra la tarda pubertà e la completa maturazione con raggiungimento di un pieno sviluppo psico-fisico. Questi pazienti, e le loro famiglie, hanno ovviamente la richiesta forte di poter godere di una aspettativa ma, soprattutto, di una qualità di vita adeguata. Oltre a questa richiesta i pazienti (ed ancora i loro familiari che devono assistere ad un cambiamento radicale della loro presenza nella gestione della malattia) hanno bisogno di una vera presa in carico che li faccia sentire al centro di un sistema di assistenza che, come era in ambito pediatrico, trasmetta sicurezza e competenza. Purtroppo, a fronte di notevoli e continui miglioramenti nell'approccio diagnostico e terapeutico di molte malattie croniche, rimane ancora spesso insufficiente la risposta dei servizi sanitari ai pazienti in questa fascia di età critica. In molte realtà l'organizzazione del passaggio programmato da un sistema di cure centrato sul bambino a uno orientato sull'adulto è lontano da quanto sarebbe necessario. Evidenze della letteratura mostrano, in numerose situazioni croniche (per esempio nel diabete mellito tipo 1 o nelle malattie infiammatorie croniche intestinali) come l'età di transizione con il trasferimento del paziente da un setting pediatrico a quello dell'adulto corrisponda ad un periodo temporale in cui l'aderenza alle terapie e ai controlli prescritti si riduce a livelli critici. La scarsa aderenza ovviamente influisce negativamente su importanti aspetti fisici e, purtroppo, psicologici in un'età in cui maggiore sarà la ripercussione, anche in ambito di inserimento sociale e lavorativo. L'importanza nella creazione e implementazione di questo percorso appare inoltre cruciale se si pensa che tra il 15 ed il 20% della popolazione pediatrica, in Italia, è affetta da malattie croniche e/o disabilitanti. Tra i contesti clinici da gestire, nella transizione dal bambino all'adulto, un posto importante ricoprono le problematiche endocrinologiche e, tra queste, l'ipopituitarismo.

L'ipopituitarismo è una condizione clinica caratterizzata da una significativa diminuzione della produzione ormonale a carico dell'ipofisi che può riconoscere cause congenite ed acquisite. Laddove non adeguatamente trattato, l'ipopituitarismo altera significativamente la qualità e l'aspettativa di vita di questi soggetti con evidenze soprattutto su aspetti cardiovascolari, ossei e metabolici. Tra gli aspetti dell'ipopituitarismo da gestire nel processo di transizione grande attenzione è sempre stata dedicata al deficit di GH con la sua rivalutazione e, laddove confermato, l'adeguamento della terapia sostitutiva ma non vanno dimenticati i problemi correlati alla carenza di gonadotropine, con il risultante ipogonadismo (soprattutto in un'età in cui la sfera sessuale e gli aspetti di fertilità possono essere fondamentali anche da un punto di vista psicologico) e la carenza di ACTH (che impone la necessità di una terapia sostitutiva che deve essere particolarmente attenta specie in quelle situazioni critiche, acute o di maggior impegno/stress fisico (vedi la necessità di aumentare la performance fisica per impegni di carattere sportivo maggiormente tipiche in questa fascia di età, o situazioni in cui il ragazzo esce dall'ambito familiare e può trovarsi da solo ad affrontare un evento acuto o una malattia intercorrente).

Una transizione adeguata e corretta dovrebbe sicuramente partire da una adeguata formazione di tutte le figure coinvolte nel processo, mediche e non mediche, volta soprattutto a migliorare aspetti di comunicazione e di team building per la creazione di ambulatori condivisi (joint-clinic). Infine probabilmente andrebbero rivisti i nostri usuali spazi assistenziali dell'adulto al fine di individuare quelle modifiche che possano rendere l'ambulatorio della transizione uno spazio accogliente e rassicurante per i ragazzi e per le loro famiglie che devono sentirsi sicure nel nuovo percorso terapeutico, senza trascurare il coinvolgimento anche di quelle figure non sanitarie (come il personale amministrativo) e coinvolgendo infine adeguatamente anche le associazioni pazienti e di volontariato.

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue ETÀ DI TRANSIZIONE – IPOPITUITARISMO – IL PUNTO DI VISTA DELL'ENDO-CRINOLOGO

### Bibliografia

- 1) F Campbell, K Biggs, SK Aldiss et al. "Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services - Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 29;
- 2) Mazur A, Dembinski L, Schrier L et al. "European Academy of Paediatric consensus statement on successful transition from paediatric to adult care for adolescents with chronic conditions" - Acta Paediatr. 2017 Aug; 106 (8): 1354 - 1357
- 3) Jones MR, Robbins BW, Augustine M et al. "TRANSFER FROM PEDIATRIC TO ADULT ENDOCRINOLOGY." Endocr Pract. 2017 Jul; 23 (7): 822 – 830
- 4) Aimaretti G, Attanasio R, Cannavo S et al. "Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA" - J Endocrinol Invest. 2015 Mar; 38 (3): 377 - 82

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## TECNOLOGIA E PREVENZIONE: ACCESSIBILITÀ E SOSTENIBILITÀ

*Ponziani MC\**, *Zavattaro M\*\**, *Mele C\*\**, *Busti A\**, *Samà MT\*\**, *Nuzzo A\*\** e *Aimaretti G. \*\**

*SSD Diabetologia ed Endocrinologia Ospedale Santissima Trinità Borgomanero (NO)*

*SC Endocrinologia AOU Maggiore della Carità Novara*

L'ottimizzazione del compenso glicemico, indispensabile per prevenire le complicanze a breve e a lungo termine del diabete, può avvalersi di tecnologie in continua evoluzione. La terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 1 (DM1) dovrebbe sostituire la funzione beta cellulare o mediante una terapia multiiniettiva (MDI) o mediante l'infusione sottocutanea continua (CSII). Le tecnologie offrono inoltre nuove opportunità per la determinazione della glicemia mediante il monitoraggio continuo (CGM) o flash (FGM) delle concentrazioni di glucosio interstiziale. I potenziali vantaggi della CSII per il DM 1 si possono riassumere in una riduzione della variabilità glicemica e del rischio ipoglicemico a fronte di un miglioramento della emoglobina glicata garantendo nel contempo al paziente una maggior flessibilità nella gestione della terapia in relazione alle attività lavorative e ricreative quotidiane. Per il DM1 le evidenze derivanti dalle metanalisi sono sintetizzate nella revisione sistematica Cochrane del 2010 che ha documentato una maggior riduzione della glicata (-0,3%), una riduzione delle ipoglicemie severe e un miglioramento della qualità di vita senza differenze in termini di guadagno ponderale ed ipoglicemie non severe. Il risultato apparentemente "deludente" del confronto CSII verso MDI potrebbe essere legato al fatto che le metanalisi siano state condotte su pazienti "non selezionati". Un documento di Health technology assessment ha sottolineato come il vantaggio nella CSII si osserva quando vengono utilizzati nell'analisi anche gli studi osservazionali ovvero quelli dove i pazienti non sono randomizzati ma selezionati per la CSII. Per le ipoglicemie severe se si utilizzano solo metanalisi condotte su pazienti ad alto rischio ipoglicemico al baseline il RR passa da 1.56 (intervallo di confidenza 95% 0.96-2.55  $p=0.74$ ) a 2.00 (1.08-3.69  $p=.027$ ) raggiungendo la significatività statistica. Per il solo CGM il risultato degli studi ha documentato nel DMT1: riduzione della HbA1c e del tempo trascorso in iperipoglicemia senza aumento del rischio di ipoglicemia. La riduzione di HbA1c dipende strettamente dalla compliance all'uso del sensore con netto vantaggio dell'uso continuativo (almeno 70% del tempo) rispetto all'uso intermittente. Di particolare interesse è l'utilizzo di sistemi integrati tra microinfusore e sensore per il glucosio interstiziale (SAP). Lo studio Star 3 ha messo a confronto la SAP e la terapia con MDI nel DM 1. Dopo 1 anno la riduzione della glicata risultava significativamente maggiore con SAP (-0.8 rispetto a -0.2%,  $p<0.001$ ) senza un'aumentata frequenza di ipoglicemie severe. Attualmente le linee guida pongono l'indicazione all'impiego di CSII laddove vi siano uno o più dei seguenti fattori: mancato raggiungimento del buon controllo glicemico con MDI, variabilità glicemica significativa; ipoglicemia frequente o severa; indicazione a terapia più intensiva per la presenza di complicanze micro-vascolari; Dawn-phenomenon o estrema sensibilità insulinica. Per il CGM le indicazioni delle linee guida sono: insufficiente controllo metabolico (soglia di HbA1c variabile da  $>7$  a  $>9\%$ ), ipoglicemia severa, inavvertita o ripetuta; diabete instabile con frequenti accessi al pronto soccorso/ ospedalizzazioni e limitatamente all'età pediatrica, la necessità di un numero giornaliero di controlli della glicemia capillare  $>10$ . In diversi Paesi è stata condotta una valutazione economica sulle nuove tecnologie utilizzando come parametro ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio ovvero il rapporto tra costo incrementale ed efficacia incrementale) per anno di vita guadagnata (eventualmente ponderato per QALY ovvero per qualità di vita). Studi condotti in Regno Unito, Australia, Canada e Stati Uniti hanno concluso che la CSII è associata ad un ICER per QALY guadagnati favorevole e tale da configurare un "good value for money" (un buon rapporto qualità/prezzo). Di notevole interesse un documento della Canadian Diabetes Association che confrontando i costi della CSII con l'ipotetico risparmio in termini di riduzione delle complicanze ha sottolineato come la riduzione dei costi diretti per il Sistema Sanitario passerà da \$200,000 nel 2012 a \$9,9 milioni nel 2032. A fronte di tali dati esistono differenze significative tra i paesi e anche tra regioni nelle procedure di rimborsabilità e quindi nell'accessibilità a tali tecnologie. Alcuni elementi imprescindibili per ottenere il rimborso in tutti i paesi sono: supporto degli opinion leader (KOL); necessità di studi clinici convincenti; crescente esigenza di dati di costo-efficacia; dimostrazione di un risparmio a breve ed equità del prezzo richiesto. Pertanto il mantenimento dell'accessibilità e della sostenibilità delle nuove tecnologie può essere garantita dalla combinazione di dati clinici ed economici a supporto unitamente alla proposta di un prezzo equo da parte dei produttori.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue **TECNOLOGIA E PREVENZIONE: ACCESSIBILITÀ E SOSTENIBILITÀ**

### Bibliografia

Misso ML et al Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010.

Cummins, E. et al 'Clinical effectiveness and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation.' Health technology assessment (Winchester, England) 14(11), 2010.

Pickup JC et al "The Evidence Base for Diabetes Technology: Appropriate and Inappropriate Meta-Analysis" Journal of Diabetes Science and Technology 7(6), 2013

JDRF CGM study group. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. Diabetes Technol Ther 10, 2008

Bergenstal RM et al. For the STAR 3 study group. "Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes" N Engl J Med, 363, 2010

Roze S et al. "Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK". Diabet Med. 22(9), 2005

Cohen N et al. "Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia" Pharmacoeconomics. 25(10), 2007

St Charles ME et al "Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada" Clin Ther. 31(3), 2009

Canadian Diabetes Association "The Economic Benefit of Public Funding of Insulin Pump in Alberta"

Schäfer E. et al "Diabetes Device Reimbursement in the EU-5" Journal of Diabetes Science and Technology 7(4), 2013

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## COMPLICANZE MACROVASCOLARI E MORTALITÀ NEL DIABETE TIPO 1

*Barbara Predieri<sup>1,2</sup>, Patrizia Bruzzi<sup>2</sup>, Simona F. Madeo<sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto - Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; <sup>2</sup> UOC di Pediatria - Dipartimento Integrato Materno-Infantile - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

Il diabete mellito è un disturbo metabolico ad eziologia multipla, caratterizzato da iperglicemia cronica dovuta ad una difettosa secrezione o azione (o entrambi) della insulina. Le complicanze che tale condizione implica possano essere tanto dannose quanto costose.

I soggetti con diabete tipo 1 (DM1), la forma di più frequente riscontro in età evolutiva, hanno un rischio da 2 a 4 volte superiore a quello della popolazione generale di sviluppare eventi aterosclerotici quali conseguenza di macroangiopatia nel lungo termine. Nello specifico le complicanze macrovascolari del DM1 includono la malattia coronarica, la malattia vascolare periferica, e lo stroke.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e morbilità dei soggetti con diabete e sono responsabili del 40-50% dei decessi. Un adulto con DM1 esordito durante l'infanzia e con durata di malattia di 20 anni presenta un rischio per malattia coronarica aumentato dell'1% all'anno. Inoltre, il rischio di mortalità per malattia coronarica è maggiore rispetto alla popolazione sana (tre volte, nel sesso maschile, e sette volte, nel sesso femminile). Le complicanze macrovascolari raramente sono clinicamente evidenti in bambini ed adolescenti con DM1. Tuttavia, alterazioni funzionali ed anomalie strutturali a livello vascolare possono essere riscontrati già alcuni anni dopo l'insorgenza della malattia. Il processo aterosclerotico inizia, infatti, sin dall'età evolutiva come dimostrato dall'ispessimento dell'intima media carotidea e aortica e dal quadro di aterosclerosi silente dimostrata ecograficamente in un gruppo di giovani adulti con DM1 esordito in età pediatrica. La disfunzione endoteliale, anche essa riscontrata in bambini ed adolescenti con DM1, rappresenta un altro segno precoce dello sviluppo di aterosclerosi ed è coinvolta nella patogenesi delle complicanze macrovascolari del diabete. Pertanto, è importante individuare e trattare precocemente i fattori di rischio vascolare sin dall'età evolutiva, al fine di prevenirne o rallentarne la progressione in età adulta.

L'aumento del rischio cardiovascolare in bambini ed adolescenti con DM1 sembra essere multifattoriale e comprendere l'infiammazione e lo stress ossidativo, legato all'iperglicemia, che portano a disfunzione endoteliale. L'endotelio diventa protrombotico e proinfiammatorio; da qui lo sviluppo dell'aterosclerosi.

Le complicanze macrovascolari sono più frequenti nei soggetti con scarso controllo glicemico. Altri fattori di rischio che accelerano la comparsa e la progressione di tali complicanze sono: la familiarità positiva per eventi cardiovascolari precoci, la dislipidemia, l'ipertensione, il fumo di sigaretta e l'obesità. La prevenzione delle complicanze macrovascolari inizia, quindi, dall'età evolutiva e si basa sul buon controllo glicemico e pressorio, oltre che degli altri fattori di rischio.

Il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e lo studio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) hanno chiaramente dimostrato come il rischio di sviluppare le complicanze micro- e macrovascolari tipiche del DM1 sia correlato con il controllo glicemico a lungo termine. Il raggiungimento di un buon controllo glicemico presenta vantaggi nell'immediato e nel lungo termine; tuttavia, in molti pazienti con DM1, soprattutto in età adolescenziale, il controllo glicemico risulta non essere ottimale.

Il colesterolo gioca un ruolo importante nell'inizio e nella progressione dei processi di aterosclerosi. I soggetti con DM1 sono a maggior rischio di dislipidemia, con una prevalenza di ipercolesterolemia che arriva al 50% ed una prevalenza di LDL-C >100 mg/dl del 25%. Le linee guida ISPAD 2014 (Tabella) consigliano lo screening della dislipidemia a partire dai 2 anni di età in caso di familiarità positiva per malattia cardiovascolare o di storia familiare non nota; negli altri casi lo screening viene consigliato dopo i 10 anni di età, ripetibile ogni 5 anni se nel range di normalità. In caso di riscontro di LDL-C >100 mg/dl, devono essere incentivate l'incremento dell'attività fisica e le modifiche dello stile alimentare. Nei pazienti con concentrazioni di LDL-C >130 mg/dl, allorché l'applicazione di un corretto stile di vita non risulti efficace, può essere preso in considerazione, con cautela, l'utilizzo delle statine nei soggetti con età superiore ai 10 anni.

L'ipertensione e l'alterazione del ritmo circadiano della pressione arteriosa (perdita del fenomeno di "dipping"), presentano un forte impatto sul rischio cardiovascolare determinando disfunzione endoteliale ovvero disfunzione

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue **COMPLICANZE MACROVASCOLARI E MORTALITÀ NEL DIABETE TIPO 1**

autonomica cardiaca. L'ipertensione ha una prevalenza da 1.5 a 3 volte superiore nei soggetti con DM1 rispetto alla popolazione generale. Un buon controllo pressorio riduce la mortalità e la morbilità nei soggetti con diabete, pertanto, sempre dalle linee guida ISPAD 2014 (Tabella), viene raccomandata la misurazione della pressione arteriosa annualmente. In età evolutiva, nei casi di ipertensione il primo approccio è sempre rappresentato dall'incentivare un corretto stile di vita. Allorquando tali misure non risultino sufficienti ed i valori pressori persistano oltre il 90° percentile per età, sesso ed altezza, gli ACE-inibitori rappresentano la prima scelta per il trattamento farmacologico il cui inizio è, comunque, consigliato nei casi in cui la pressione arteriosa sia >95° percentile.

In conclusione, la prevenzione delle complicanze vascolari del diabete necessita di una rapida identificazione delle anomalie precoci. Il buon controllo glicemico ovvero il suo miglioramento sono associati ad una migliore funzionalità vascolare cardiaca e periferica. Un approccio multifattoriale che comprende anche la gestione della dislipidemia, dell'ipertensione e degli altri fattori di rischio, può essere efficace nel ridurre il tasso di eventi cardiovascolari.

Tabella. Screening, fattori di rischi ed trattamento delle complicanze macrovascolari

Screening	Metodo di screening	Fattori di rischio	Potenziale trattamento
Dopo i 10 anni di età	Profilo lipidico ogni 5 anni Pressione arteriosa ogni anno	Iperglicemia Ipertensione Dislipidemia BMI elevato Fumo di sigaretta	Migliorare il controllo glicemico Controllo pressione arteriosa • corretto stile di vita • ACE inibitore Controllo assetto lipidico • dieta ipolipidica e corretto stile di vita • statine (LDL-C >130 mg/dl e ≥1 fattori di rischio per CVD)

### **Bibliografia**

Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):257-69.

de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2843-63

Bruzzi P, Predieri B, Patianna VD, et al. Longitudinal evaluation of endothelial function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Pediatr Int* 2014;56:188-95

## EFFETTI DELL'IPO- E DELL'IPERGLICEMIA SUL SNC

Ivana Rabbone

Centro di Diabetologia Pediatrica-SSD Endocrinologia Pediatrica - Città della Salute e della Scienza di Torino

L'obiettivo della miglior cura del diabete è quello di raggiungere e mantenere l'euglicemia con strategie terapeutiche atte ad evitare sia ipo che iperglicemie che sono le due principali complicanze acute. Il quesito che ci si pone è quale di queste complicanze sia più pericolosa e quindi da evitare per un paziente con il diabete.

Un'ipoglicemia prolungata può dare complicanze, sia neurologiche, che cardiologiche. Per quanto riguarda le conseguenze neurologiche va ricordato che il sistema nervoso centrale funziona prevalentemente grazie al glucosio, ma a differenza di altri tessuti non riesce ad ottenere energie da altri substrati energetici. Nel corso di ipoglicemie severe e prolungate, quindi, si possono avere sintomi neurologici legati alla disfunzione del SNC come convulsioni e coma. Dati sperimentali su modelli animali hanno inoltre dimostrato come una ipoglicemia severa e prolungata sia in grado di portare a morte cerebrale. La mortalità legata all'ipoglicemia è del 2-8% (1) e la maggiore causa è la morte nel letto. Uno studio australiano in cui sono stati presi in considerazione i casi di morte in pazienti con diabete ha confermato accanto alla chetoacidosi (2) l'ipoglicemia fra le cause, anche se i pazienti più piccoli (prima dell'adolescenza) sembrano protetti da questo tipo di complicanza (3).

Esistono altre possibili complicanze dell'ipoglicemia che interessano la sfera neuro-cognitiva del bambino e dell'adulto, psicologica e sociale. In una recente meta-analisi su 12 studi condotti dal 1990 al 2009, solo in età pediatrica, è stato possibile confrontare bambini con diabete, 441 con ipoglicemie severe e ricorrenti e 560 senza ipoglicemie, per alcuni ambiti cognitivi come intelligenza, memoria, apprendimento, linguaggio e fluency verbale (4). Questo studio ha dimostrato una modesta, ma significativa riduzione della *performance* cognitiva (specialmente memoria e apprendimento) nei bambini con episodi di ipoglicemia grave. Perantie et al. (5), hanno analogamente dimostrato una riduzione dello spessore della corteccia cerebrale nelle zone temporali-occipitali e dell'ippocampo che sono le zone responsabili della memoria a lungo termine, specie nei bambini che avevano presentato un esordio precoce, sotto ai 5 anni.

Bene noti sono gli effetti dell'iperglicemia sui vasi in termini di complicanze micro e macroangiopatiche (retinopatia, nefropatia, neuropatia, vasculopatia).

Non va, tuttavia, dimenticato che gli stessi effetti deleteri dell'ipoglicemia sul SNC sono esercitati anche dall'iperglicemia (6), come dimostrato anche da uno studio recente del consorzio DirecNet. Infatti una serie di articoli di Mazaika et al. hanno dimostrato alterazioni della corteccia cerebrale di bambini di età 4-8 anni con diabete, evidenziando una rallentata crescita del volume e della superficie della corteccia cerebrale (7-10)

Queste osservazioni enfatizzano il concetto che il cervello subisce delle modificazioni in risposta all'iperglicemia e che i livelli di glucosio periferico possono influenzare negativamente soprattutto il cervello in età evolutiva ma anche i cervelli maturi dei soggetti adulti. È noto, infatti, in laboratorio che l'iperglicemia riduce la taurina e aumenta i livelli di inositolo cerebrali. Taurina e insulina stimolano la crescita neuronale e lo sviluppo cerebrale; l'inositolo invece è associato a gliosi ed è un indicatore di danno cerebrale (11).

Queste considerazioni conducono alla conclusione che l'iperglicemia, biomarker di insulinopenia, è tossica per il cervello ad ogni età della vita (12).

### Bibliografia

- 1) Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
- 2) Tu E, Twigg SM, Dufloy J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial post-mortem examinations. *Med J Aust* 2008; 188: 699-702.
- 3) Koltin D, Daneman D. Dead-in-bed syndrome - a diabetes nightmare. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 504-507.
- 4) Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, Chiarelli F, Verrotti A. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2011; 26: 1383-1391.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue EFFETTI DELL'IPO- E DELL'IPERGLICEMIA SUL SNC

- 5) Perantie DC, Wu J, Koller JM, Lim A, Warren SL, Black KJ, Sadler M, White NH, Hershey T. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331-2337
- 6) Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 180-192.
- 7) Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:476-485
- 8) Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:343-353
- 9) Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:332-340
- 10) Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes* 2015;64:1770-177
- 11) Tong J, Geng H, Zhang Z, et al. Brain metabolite alterations demonstrated by proton magnetic resonance spectroscopy in diabetic patients with retinopathy. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1037-1042
- 12) Malone JI. Diabetic Central Neuropathy: CNS Damage Related to Hyperglycemia *Diabetes* 2016;65:355-357

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## LA SINDROME DI TURNER: LA TRANSIZIONE DAL BAMBINO ALL'ADULTO: OPINIONI A CONFRONTO

*Antonio F. Radicioni, Francesco Carlomagno*

*Centro Malattie rare endocrino-andrologiche, Policlinico Umberto I. Sezione di Fisiopatologia Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sapienza Università di Roma*

Per "transition period" si intende la fase nella quale si completa lo sviluppo somatico e psicosociale dopo aver raggiunto la statura finale. Inizia nella tarda pubertà e termina verso i 25 anni per una durata complessiva di circa 3-10 anni. Include cambiamenti ormonali e dello stile di vita che comportano una differente percezione di sé e della capacità di relazionarsi con gli altri.

La sindrome di Turner (TS) colpisce 1 su 2000-4000 nate femmine, rappresentando la principale aneuploidia dei cromosomi sessuali in tale sesso. Tale condizione si associa al coinvolgimento di molteplici organi e sistemi nel corso della vita delle pazienti, variabile per gravità e fenotipo.

Frequentemente, la diagnosi viene fatta in età pediatrica anche se potrà avvenire dall'epoca prenatale fino all'età adulta. In base all'età la comunicazione della diagnosi verrà fatta inizialmente ai familiari e poi alle giovani, tenendo conto della loro età e del loro sviluppo. Per l'elevata complessità intrinseca alla TS la figura responsabile della comunicazione della diagnosi dovrebbe avere una profonda conoscenza della patologia e dovrebbe riservare tempo sufficiente ad informare i genitori e la paziente sui vari aspetti connessi alla TS e sulle opzioni terapeutiche.

Il periodo della transizione dalla gestione pediatrica della paziente all'endocrinologia dell'adulto sopraggiungerà successivamente, con l'inizio dell'adolescenza. In tale periodo il ritardato o mancato sviluppo puberale rappresenta la principale problematica medica e psicosociale nonché il momento in cui il clinico dovrebbe trasmettere direttamente alla paziente le informazioni riguardanti la patologia, sinora comunicate alla famiglia. In considerazione di ciò l'adolescenza rappresenta una finestra ideale per promuovere lo sviluppo dei comportamenti relativi alla gestione della salute al fine di rendere la paziente consapevole della propria storia di malattia e dell'impatto evolutivo della stessa nella sua vita adulta.

La sfida che l'assunzione di tali impegni rappresenta per la paziente con TS può essere semplificata da una adeguata preparazione e dalla scelta del momento appropriato per la transizione. Nel nostro Centro utilizziamo alcuni strumenti, come il kit co-sviluppato dall'Endocrine Society, utili per esaminare le conoscenze e le capacità della paziente nel gestire la propria condizione clinica, per tenere traccia delle informazioni essenziali nella comunicazione tra pediatri e endocrinologi dell'adulto e come futuro riferimento dello sviluppo e della crescita della paziente. In aggiunta concordiamo con i pediatri e ci facciamo carico di alcune aree critiche e determinanti per la qualità di vita della nostra paziente.

- 1) La terapia estrogenica e le problematiche riproduttive - L'impatto della TS sulla pubertà andrà discusso inizialmente con semplicità e approfondito durante l'adolescenza, enfatizzando i benefici della terapia estrogenica a lungo termine per la salute vascolare, ossea e psicosessuale, insieme alle opzioni riproduttive disponibili.
- 2) L'ottimale stile di vita a garanzia della salute - A ciascuna paziente andrà spiegato chiaramente il rischio di future condizioni cliniche e andrà promossa l'adozione di uno stile di vita attiva e salutare. È essenziale che capisca come la prevenzione o l'identificazione precoce ed il trattamento delle comorbidità si traduca nella sua salute futura.
- 3) Salute cardiovascolare dall'infanzia all'età adulta - Le pazienti con TS sono ad aumentato rischio di obesità, ipercolesterolemia, diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica, dissecazione aortica e ictus. Durante il periodo di transizione andrà enfatizzata l'importanza della misurazione periodica della pressione arteriosa e fornita una preparazione alla gestione della propria salute cardiovascolare durante l'età adulta.
- 4) Problematiche psicosociali, educative e vocationali - Per assicurare un pieno potenziale e un'elevata qualità di vita, il profilo neuro-cognitivo, il tipo di personalità e l'adattamento sociale della paziente andranno affrontati durante la transizione per evitare un possibile impatto negativo sulla futura qualità di vita.

Un programma di cura condiviso gestione pediatrica-adulta offre il vantaggio di consentire una transizione lineare e uno scambio di informazioni mediante la condivisione di alcuni membri dell'équipe di cura e della documentazione

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatrica

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue LA SINDROME DI TURNER: LA TRANSIZIONE DAL BAMBINO ALL'ADULTO: OPINIONI A CONFRONTO

clinica. Sebbene di più rara complessità di implementazione, tale modello garantisce minori tassi di perdita al follow-up. Un programma di cura all'interno della stessa struttura sanitaria risulta più facilmente perseguibile; tuttavia, altre volte, si rende necessario impiegare una transizione verso specialisti al di fuori della propria struttura sanitaria. Nessuno dei tre modelli proposti preclude un'efficiente transizione, fatto salvo l'impiego di un processo organizzato e che includa gli elementi sopra descritti. È consigliabile identificare un responsabile che sorvegli sull'implementazione delle strategie di transizione. È inoltre essenziale definire quale/i membro/i dell'équipe pediatrica si facciano carico di progettare un flusso di lavoro per supportare la transizione. L'équipe pediatrica dovrà aiutare la paziente con TS ad identificare l'endocrinologo più adatto alle sue esigenze per la presa in carico. Si rende necessario stabilire un valido rapporto con i provider di cura cui si affidano i pazienti ed assisterli nell'acquisizione della documentazione clinica del paziente. In alcune circostanze può rendersi utile un breve periodo di co-gestione del paziente tra le équipe pediatrica e dell'adulto per assicurare una efficace transizione.

In conclusione, il periodo della transizione è una fase assolutamente critica nella gestione dei pazienti con patologie croniche ad esordio in età infantile, ma non può essere interpretato in maniera temporalmente rigida perché il passaggio dalla gestione pediatrica all'endocrinologo dell'adulto dipende dalle problematiche poste dalla specifica patologia e prevede una stretta collaborazione tra pediatra ed endocrinologo dell'adulto.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## IL PAZIENTE CON DEFICIT DELLA 21 IDROSSILASI NELL'ETÀ DELLA TRANSIZIONE

*Carla Scaroni e Filippo Ceccato*

*UOC Endocrinologia, Azienda ospedaliera-Università di Padova*

Il deficit della 21 idrossilasi (21OHD) è la forma più comune di iperplasia surrenalica congenita (Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH) e nelle forme più severe rappresenta un DSD.

Dal punto di vista fenotipico si riconoscono 3 principali manifestazioni della 21OHD:

- Classica con perdita di sali, caratterizzata da deficit della secrezione surrenalica di cortisolo e aldosterone. La diagnosi generalmente è perinatale, le femmine possono presentare ambiguità dei genitali (per l'eccesso di androgeni) e tutti gli affetti richiedono terapia sostitutiva sia glico- che mineral-corticoide
- Classica senza perdita di Sali (virilizzante semplice), fenotipo più lieve
- Non classica (late onset), fenotipo molto lieve, spesso diagnosticato nell'età adulta, caratterizzato da iperandrogenismo clinico e irregolarità mestruali.

La 21OHD non riguarda soltanto la sfera pediatrica, dato che i pazienti ora sopravvivono alle crisi iposurrenaliche dell'età neonatale. Pertanto al giorno d'oggi è posta maggiore considerazione ai problemi di salute a lungo termine nell'adulto.

La terapia sostitutiva glucocorticoide deve essere data alla dose minima tale da sopprimere la secrezione surrenalica di androgeni.

Mentre nel bambino le sfide cliniche principali sono la correzione dei difetti genitali nella femmina (se presenti), evitare la pubertà precoce ed ottenere una normale curva di crescita, nell'adulto i principali bisogni assistenziali riguardano la salute riproduttiva e il controllo di un eventuale eccesso di glucocorticoidi. Nell'età della transizione, pertanto, le sfide assistenziali tipiche dell'endocrinologo pediatra e dell'adulto si incontrano.

Nell'età della transizione sono da considerare:

- Aderenza alla terapia e passaggio della gestione della terapia dal genitore al paziente (soprattutto saper gestire e prevenire le crisi surrenaliche). Il passaggio della terapia da glucocorticoidi a breve emivita (idrocortisone o cortone acetato, preferiti in età pediatrica per il minor effetto negativo sulla crescita) a glucocorticoidi a lunga emivita ; modulazione della dose di terapia mineralcorticoide
- La costruzione e il mantenimento di una ottimale densità minerale ossea, attraverso non solo la scelta della minor dose possibile di glucocorticoidi ma anche buon apporto di calcio e vitamina D
- Valutazione genetica in previsione di procreazione
- Studio periodico di adrenal rest (nel maschio), che potrebbero influenzare la fertilità
- Valutazione psicosessuale (iperandrogenismo in giovane età) ed eventuale irsutismo o policistosi ovarica nel sesso femminile
- Prevenzione della sindrome metabolica (corretto stile di vita, dieta adeguata e attività fisica costante) per evitare che si sommino gli effetti metabolici negativi della terapia glucocorticoide
- Valutazione del rischio cardiovascolare (ecodoppler tronchi sovraaortici, PCRus, ECG, ecocardiografia)
- Studio della morfologia surrenalica (ecografia/TC/RMN) per il rischio di noduli

Nell'età di transizione-adulto, inoltre, vengono prese in considerazione alcune terapie "non-steroidi" per il controllo di eventuali segni o sintomi collaterali che possono essere preponderanti, ad esempio:

- Associazione estro-progestinica per regolarizzare il ciclo
- Farmaci anti-androgeni per il controllo dell'irsutismo
- Metformina o inositolo in caso di insulino-resistenza

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## OBESITÀ (PDTA)

*Giuliana Valerio<sup>1</sup>, Maria Rosaria Licenziati<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope; <sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

L'elevata prevalenza e persistenza dell'obesità in età pediatrica e la coesistenza di complicanze fisiche e psicosociali rendono la prevenzione e la cura dell'obesità obiettivi sanitari prioritari. Al fine di rendere più incisivo e uniforme l'intervento diagnostico/terapeutico dell'obesità pediatrica, è necessario che il pediatra disponga di criteri di riferimento aggiornati e condivisi. A tal scopo un gruppo di esperti del Gruppo di Studio Obesità Infantile della SIEDP ha contribuito alla stesura di un dettagliato Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'Obesità pediatrica, approvato da tutti gli appartenenti al Gruppo di Studio, che vuole rappresentare un modello di riferimento nazionale, in grado di migliorare l'operatività di tutti i professionisti sanitari coinvolti nella presa in carico del bambino/adolescente obeso, definendo obiettivi, ruoli, ambiti e tempi di intervento, e compiti dei singoli operatori, alla luce del *chronic care model*.

Gli obiettivi del PDTA sono: 1) diminuire la prevalenza di obesità in età pediatrica; 2) rinforzare i principi di una corretta alimentazione e di stili di vita salutari; 3) definire una rete assistenziale di presa in carico dell'obesità pediatrica orientata all'efficacia, all'efficienza e all'attenzione ai bisogni "globali" (non solo clinici) dei pazienti, organizzata secondo il modello di livelli diversi di intensità di cura; 4) garantire a tutti i bambini/adolescenti un percorso di prevenzione e cura dell'obesità basato su linee guida condivise, adottate a tutti i livelli della rete assistenziale.

È importante che il criterio di definizione di sovrappeso e obesità sia uniforme. Sono stati indicati i parametri di riferimento del WHO per la necessità di proporre un sistema che, nonostante non sia un modello ideale con cui confrontare la crescita di singoli bambini o di gruppi di essi, presenta maggiore sensibilità nell'individuare bambini e adolescenti obesi. L'inserimento nel percorso prevede anche l'individuazione dei casi di obesità secondaria (endocrina, ipotalamica, genetica o iatrogena), in quanto l'adeguato trattamento della patologia può consentire in molti casi il miglioramento dell'eccesso ponderale.

Per la natura multifattoriale dell'obesità, per la sua variabilità in termini di gravità e soprattutto per le implicazioni che comporta sulla salute, la presa in carico deve essere condotta a più livelli e coinvolgere diverse professionalità. Per tali motivi è necessario sviluppare modalità organizzative specifiche dei servizi sanitari. Questi ultimi devono configurarsi come servizi di rete, secondo i principi di integrazione, multi-disciplinarietà ed interazione tra i diversi tipi di intervento. L'organizzazione di una rete di percorsi deve assicurare il monitoraggio e la presa in carico dei soggetti obesi, tanto più efficace quanto più precoce. La rete si articola in tre differenti livelli di intervento assistenziale, nell'ambito di un'integrazione professionale e organizzativa tra Pediatra di Famiglia (PdF) o Medico di Medicina Generale (MMG) (per l'età di sua competenza) e pediatri territoriali e ospedalieri.

Sinteticamente i PdF/MMG hanno il compito di: individuare i bambini a rischio di obesità o già obesi, motivare la famiglia ad un percorso di cura, iniziare tempestivamente il trattamento e inviare ai livelli di assistenza successivi i casi specifici. Essi rappresentano, in tutti i casi, il punto di riferimento per il bambino/adolescente obeso e la sua famiglia e i mediatori tra le varie proposte di intervento, partecipando alle decisioni in caso di approcci più aggressivi (ricovero o intervento chirurgico).

L'intervento assistenziale di II livello compete ai Servizi ambulatoriali distrettuali o ospedalieri in cui è prevista la presenza di un team multidisciplinare (pediatra, dietista e psicologo) con documentata esperienza in obesità. Il II livello riceve i bambini inviati dal PdF/MMG, definisce il quadro clinico, laboratoristico e strumentale e attiva un intervento multidisciplinare centrato sull'educazione alimentare e sulla modifica dello stile di vita. Nelle situazioni in cui l'equilibrio psichico è compromesso, l'impatto dell'obesità sulle comorbidità e sulla qualità di vita è rilevante o in caso di mancata risposta alla terapia, il paziente viene inviato al centro di III livello. L'intervento assistenziale di III livello compete ai Centri Specializzati in Obesità Pediatrica, organizzati su base multidisciplinare e multiprofessionale per la presa in carico delle comorbidità associate o per l'eventuale trattamento chirurgico. Il III livello riceve anche i bambini con sospetto di obesità secondaria o che richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici o e/o programmi più intensivi di cura; coordina le attività della rete nonché la formazione degli operatori e promuove di attività di ricerca.

# XXI Congresso Nazionale SIEDP



Società Italiana  
di Endocrinologia  
e Diabetologia  
Pediatria

La SIEDP  
compie  
40 anni

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue OBESITÀ (PDTA)

Di fondamentale importanza è la formazione continua di tutti gli operatori della rete sul *counselling* motivazionale, sul *parenting* e sul lavoro in *team*. È indispensabile un approccio centrato sul bambino e sulla famiglia, con la condivisione di obiettivi semplici e realistici nell'area delle abitudini alimentari, della sedentarietà, dell'attività fisica e la verifica dei risultati correlati al miglioramento dello stato nutrizionale, della qualità di vita e delle complicanze ove presenti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## IPERTIROIDISMO (PDTA)

*Vigone Maria Cristina*

*UO di Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Raffaele, IRCCS San Raffaele Monte Tabor, Milano*

L'ipertiroidismo è un'entità clinica rara in età pediatrica, caratterizzata da eccessiva produzione di ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroide. Nella maggioranza dei casi l'eziologia è autoimmune (con una prevalenza di 1:10.000 in età pediatrica) dovuta alla produzione di anticorpi attivanti il recettore del TSH (TRAb).

L'ipertiroidismo autoimmune in età pediatrica si presenta con i comuni segni quali il gozzo, tachicardia, palpitazioni, sintomi di natura neuro-psicologica (disturbi dell'umore/comportamento, irritabilità, riduzione delle performance scolastiche/capacità attentive), oftalmopatia (esoftalmo), tremori, ipertensione arteriosa, aumento dell'appetito, perdita di peso/fermopeso, cefalea, incremento della frequenza dell'alvo. In età pediatrica l'esordio dei segni/sintomi tipici dell'ipertiroidismo è spesso insidioso. Il sospetto diagnostico viene spesso ritardato sia nei primi anni di vita, per la rarità della patologia e l'aspecificità dei sintomi, sia in epoca peri-puberale, quando le alterazioni dell'umore e del comportamento o le difficoltà scolastiche caratteristiche dell'ipertiroidismo possono essere del tutto sovrapponibili alle manifestazioni tipiche dell'età adolescenziale.

In età evolutiva l'ipertiroidismo non trattato è in grado di interferire con lo sviluppo puberale, la crescita, la maturazione e la mineralizzazione ossea.

Verrà discusso l'iter diagnostico sia nel bambino prepubere che in età adolescenziale. Verranno presentate le diverse strategie terapeutiche attualmente ancora controverse: terapia medica, terapia chirurgica, terapia radio-metabolica con I-131. Nella realtà europea, il trattamento di prima scelta della Malattia di Graves in età pediatrica è rappresentato dalla terapia medica. Nei casi d'instabilità ormonale durante il trattamento medico, di sviluppo di effetti collaterali maggiori o di recidiva di malattia all'atto della sospensione terapeutica è possibile ricorrere a una terapia definitiva (chirurgia o radioiodio). In assenza di effetti collaterali, è invece possibile proseguire la terapia farmacologica fino al raggiungimento dell'età migliore per il ricorso a chirurgia o radioiodio.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## LA TRANSIZIONE DAL BAMBINO ALL'ADULTO: OPINIONI A CONFRONTO SINDROME DI TURNER SIMPOSIO SIEDP-SIE-AME

*Malgorzata Wasniewska*

*Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva, Università di Messina*

La Sindrome di Turner (ST) è una delle più frequenti aberrazioni cromosomiche descritte in letteratura, la cui incidenza è di circa 1 su 2500 - 3000 femmine nate vive.

È caratterizzata da un ampio spettro fenotipico, e tra le caratteristiche principali annoveriamo la disgenesia ovarica e la bassa statura. Il genotipo può essere caratterizzato dalla monosomia o da un'anomalia di struttura del cromosoma X.

La ST è associata ad un elevato rischio di sviluppare numerose condizioni patologiche nel corso della vita (bassa statura, insufficienza ovarica, malattie cardiovascolari, ipoacusia, patologia autoimmuni...) e pertanto richiede l'impegno di una équipe multidisciplinare capace di fornire alle pazienti una costante assistenza sanitaria. Il momento della transizione assistenziale è di fondamentale importanza, e le giovani pazienti con ST dovrebbero percepirla come il naturale proseguo del processo di assistenza che ha inizio durante l'infanzia e continua in età adulta. Durante l'età evolutiva, il punto cruciale del management pediatrico è rappresentato dalla gestione della crescita e della pubertà. Tutte le altre condizioni patologiche specifiche, diagnosticate durante l'infanzia, dovrebbero ottenere una continua assistenza anche in età adulta. In età adulta l'attenzione deve essere rivolta, in particolare, a quelle complicanze, rare in età pediatrica, quali l'ipertensione, il diabete mellito, la dislipidemia e l'osteoporosi, che andranno attentamente ricercate durante il follow-up.

Il processo di transizione dovrebbe essere individualizzato e graduale. L'endocrinologo (pediatra e dell'adulto) rappresenta la figura più idonea a coordinare l'assistenza delle pazienti ST in tutte le fasce di età.

Un'adeguata gestione della transizione contribuirà a migliorare la qualità della vita delle donne con ST.

## CRESCITA E TURNOVER OSSEO: DALLA FISILOGIA ALLA PATOLOGIA

*Giovanna Weber, Marco Pitea, Mila Ann Kalapurackal*

*U.O. Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

La statura di un soggetto è determinata principalmente dalla crescita delle ossa lunghe in senso longitudinale e dalle modificazioni vertebrali che si sviluppano dal 3° mese di gestazione fino alla chiusura delle cartilagini di accrescimento.

La crescita scheletrica richiede un coordinamento funzionale tra apposizione ossea “modelling” e rimodellamento dell’osso già formato con deposizione di nuova matrice “remodelling”. Nell’età evolutiva l’attività di modelling è prevalente rispetto al remodelling.

L’accrescimento in lunghezza dell’osso avviene attraverso un processo che parte dalla cartilagine di accrescimento delle ossa lunghe (“ossificazione encondrale”) localizzato a livello metafisario. La cartilagine di accrescimento è costituita da diverse zone con funzioni peculiari. Partendo dall’epifisi procedendo verso la diafisi sono:

- Zona di riserva cartilaginea
- Zona proliferativa: moltiplicazione delle cellule cartilaginee
- Zona di ipertrofia: strato di cellule disposte in colonna che aumentano in volume
- Zona di ossificazione: vascolarizzazione del tessuto cartilagineo, apoptosi delle cellule cartilaginee che vengono poi trasformati in osteociti con formazione di tessuto osteoide che viene calcificato

Il turnover osseo è influenzato da numerosi fattori genetici-epigenetici, ormonali, nutrizionali, biochimico-molecolari, ambientali, legati all’attività fisica, all’assunzione di farmaci o processi patologici. Tutti questi fattori possono contribuire in maniera diversa alla salute dell’osso sia nel periodo prenatale che in tutte le fasi dell’età evolutiva. Le cellule protagoniste della formazione ossea sono gli osteoblasti di derivazione dalle cellule mesenchimali, mentre gli osteoclasti, cellule di derivazione ematopoietica, sono responsabili del riassorbimento osseo. Osteoblasti e osteoclasti interagiscono tra loro e con l’ambiente circostante attraverso un complesso sistema proteico (es. RANK, RANKL, osteoprotegerina, ecc.), attivato o inibito da diversi pathway di segnale.

La letteratura recente sta rapidamente migliorando le conoscenze riguardo al turnover osseo, fornendo così nuove chiavi di lettura per studiare meccanismi alla base di diverse patologie. Queste nuove acquisizioni potranno nel prossimo futuro essere spunto per lo sviluppo di nuovi target terapeutici specifici.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## ADOLESCENZA E DIABETE ... SOCIAL MEDIA

Angela Zanfardino

Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni" - Università della Campania "Luigi Vanvitelli" - Napoli

Per gli adolescenti con diabete mellito di tipo 1 è spesso difficile seguire il regime terapeutico composto da multiple iniezioni giornaliere di insulina, multipli controlli della glicemia, calcolo dei carboidrati assunti, valutazione e calcolo della dose di insulina corretta in base al pasto e alla glicemia. Una perdita di aderenza terapeutica, per questi pazienti, corrisponde ad aumento dell'emoglobina glicosilata. Dal momento che un cattivo controllo metabolico è correlato a complicanze croniche (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e a complicanze a breve termine (ipoglicemie e chetoacidosi diabetica), aiutare il paziente con diabete durante un periodo così delicato e complesso della sua vita quale è l'adolescenza, è una priorità.

La condivisione di informazioni personali sul diabete di tipo 1 può aiutare gli adolescenti a ottenere assistenza sociale e migliorare la cura di sé stessi. Le tecnologie che si utilizzano per la terapia del diabete, le comunità online e gli interventi sanitari sono sempre più caratterizzati da una condivisione dei dati

**Social media**, in italiano media sociali, è un termine generico che indica tecnologie e pratiche in rete che le persone adottano per condividere contenuti testuali, immagini, video e audio. Un termine che indica lo stesso sistema comunicativo è **Web 2.0** che indirizza a servizi di collaborazione su internet caratterizzati dalla partecipazione attiva dell'utente nello sviluppo e controllo dei contenuti.

Sebbene già nel 2011 Iafusco e collab. abbiano affrontato l'argomento della comunicazione on line mediante chat negli adolescenti con diabete mellito, solo negli ultimi anni, la letteratura scientifica si sta occupando di tale sistema di comunicazione sociale quale alternativa alle visite diabetologiche tradizionali o alle telefonate classiche.

Vaala e collab., in uno studio recentissimo, hanno valutato la volontà degli adolescenti di condividere informazioni personali sul diabete con i coetanei. Gli autori concludono che gli adolescenti sono portati a condividere le informazioni collegate al diabete soprattutto se hanno un buon compenso metabolico e una reale convinzione che condividere può dare benefici sociali e di salute.

Yi-Frazier e collab. hanno esplorato la fattibilità di utilizzare un'applicazione di telefonia mobile per la condivisione di foto, Instagram, per realizzare i principi di Photovoice, in pazienti adolescenti con diabete di tipo 1. Quest'ultimo è un metodo di ricerca sviluppato per aiutare le comunità a condividere le immagini come uno strumento per la discussione di questioni chiave. Venti adolescenti con diabete di tipo 1 sono stati invitati ad usare Instagram per pubblicare qualsiasi foto correlata al diabete per 3 settimane. I partecipanti hanno dichiarato universalmente che il progetto è un'esperienza positiva, tuttavia, ci sono stati fattori tecnologici e personali da considerare per una diffusa implementazione.

Petrovski ha analizzato un altro social network (Facebook). Sono stati osservati 56 pazienti pediatrico-adolescenziali in trattamento con microinfusore e sensore. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi (comunicazione tradizionale vs social media). È l'unico lavoro che si è occupato di un confronto così diretto. L'osservazione è durata un anno. Entrambi i gruppi hanno migliorato e mantenuto costante il controllo metabolico, ma i pazienti hanno gradito maggiormente la comunicazione tramite i social media. Gabarron si è occupato di Twitter valutando però solo il livello di diffusione e attività dei tweet sul diabete.

Diversi autori si sono occupati di analizzare i vari gruppi sui social network che si occupano di diabete mellito di tipo 1, e concludono che sebbene questi gruppi hanno in potenza la capacità di migliorare il controllo metabolico e anche l'autocontrollo del paziente diabetico, andrebbero guidati per promuovere atteggiamenti e comportamenti positivi.

Infine Giménez-Pérez e collab. sostengono che, sebbene siano in aumento esponenziale i sistemi on line a scopo sanitario, l'utilizzo di Web 2.0 e di applicazioni, è basso.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue ADOLESCENZA E DIABETE ... SOCIAL MEDIA

In conclusione, è evidente che la diffusione dei social network rende spesso il controllo della modalità di diffusione delle informazioni estremamente difficile. Pertanto, sebbene siano innegabile le potenzialità di questi sistemi di comunicazione per il miglioramento della compliance e di conseguenza del controllo metabolico del paziente adolescente affetto da diabete mellito di tipo 1, sistemi di controllo e sicurezza andrebbero implementati per permettere un corretto flusso informativo.

### BIBLIOGRAFIA

- 1: Vaala SE, Lee JM, Hood KK, Mulvaney SA. Sharing and helping: predictors of adolescents' willingness to share diabetes personal health information with peers. *J Am Med Inform Assoc.* 2017 May 29. doi: 10.1093/jamia/ocx051. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28575462.
- 2: Cole E. Diabetes care tool puts kids in control. *Nurs Stand.* 2015 Jul 28;29(45):18-20. doi: 0.7748/ns.29.45.18.s21. PubMed PMID: 26153945.
- 3: Yi-Frazier JP, Cochrane K, Mitrovich C, Pascual M, Buscaino E, Eaton L, Panlasigui N, Clopp B, Malik F. Using Instagram as a Modified Application of Photovoice for Storytelling and Sharing in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Qual Health Res.* 2015 Oct;25(10):1372-82. doi: 10.1177/1049732315583282. Epub 2015 Apr 22. PubMed PMID: 25904674.
- 4: Petrovski G, Zivkovic M, Stratrova SS. Social media and diabetes: can Facebook and Skype improve glucose control in patients with type 1 diabetes on pump therapy? One-year experience. *Diabetes Care.* 2015 Apr;38(4):e51-2. doi: 10.2337/dc14-2487. PubMed PMID: 25805869.
- 5: Ho YX, O'Connor BH, Mulvaney SA. Features of online health communities for adolescents with type 1 diabetes. *West J Nurs Res.* 2014 Oct;36(9):1183-98. doi: 10.1177/0193945913520414. Epub 2014 Jan 27. PubMed PMID: 24473058; PubMed Central PMCID: PMC4112166.
- 6: Harry I, Gagnayre R. [Time and use of discussion forums in type 1 diabetes: contribution to patient education]. *Sante Publique.* 2013 Jul-Aug;25(4):399-409. French. PubMed PMID: 24404722.
- 7: Nordfeldt S, Angarne-Lindberg T, Nordwall M, Ekberg J, Berterö C. As Facts and Chats Go Online, What Is Important for Adolescents with Type 1 Diabetes? *PLoS One.* 2013 Jun 21;8(6):e67659. doi: 10.1371/journal.pone.0067659. Print 2013. PubMed PMID: 23805322; PubMed Central PMCID: PMC3689681.
- 8: Jones E, Sinclair JM, Holt RI, Barnard KD. Social networking and understanding alcohol-associated risk for people with type 1 diabetes: friend or foe? *Diabetes Technol Ther.* 2013 Apr;15(4):308-14. doi: 10.1089/dia.2012.0327. Epub 2013 Feb 19. Review. PubMed PMID: 23421853.
- 9: Timpka T, Eriksson H, Ludvigsson J, Ekberg J, Nordfeldt S, Hanberger L. Web 2.0 systems supporting childhood chronic disease management: a pattern language representation of a general architecture. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008 Nov 28;8:54. doi: 10.1186/1472-6947-8-54. PubMed PMID: 19040738; PubMed Central PMCID: PMC2627839.
- 10: Ng SM. Improving patient outcomes with technology and social media in paediatric diabetes. *BMJ Qual Improv Rep.* 2015 Sep 9;4(1). pii: u209396.w3846. doi: 10.1136/bmjquality.u209396.w3846. eCollection 2015. PubMed PMID: 26734405; PubMed Central PMCID: PMC4693059
- 11: Mintzker Y, Rogers W. General practice ethics: text messages and boundaries in the GP-patient relationship. *Aust Fam Physician.* 2015 Aug;44(8):593-5. PubMed PMID: 26510150.
- 12: Giménez-Pérez G, Recasens A, Simó O, Aguas T, Suárez A, Vila M, Castells I. Use of communication technologies by people with type 1 diabetes in the social networking era. A chance for improvement. *Prim Care Diabetes.* 2016 Apr;10(2):121-8. doi: 10.1016/j.pcd.2015.09.002. Epub 2015 Oct 5. PubMed PMID: 26428527.
- 13: Gabarron E, Makhlysheva A, Marco L. Type 1 Diabetes in Twitter: Who All Listen To? *Stud Health Technol Inform.* 2015;216:972. PubMed PMID: 26262274.
- 14: Hilliard ME, Sparling KM, Hitchcock J, Oser TK, Hood KK. The emerging diabetes online community. *Curr Diabetes Rev.* 2015;11(4):261-72. Review. PubMed PMID: 25901500; PubMed Central PMCID: PMC4586085.
- 15: Troncione A, Cascella C, Chianese A, Iafusco D Using computerized text analysis to assess communication within an Italian type 1 diabetes facebook group. *Health Psychology Open* December 2015
- 16: Iafusco D(1), Galderisi A, Nocerino I, Cocca A, Zuccotti G, Prisco F, Scaramuzza A. Chat line for adolescents with type 1 diabetes: a useful tool to improve coping with diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Technol Ther.* 2011 May;13(5):551-5. doi: 10.1089/dia.2010.0188. Epub 2011 Mar 15.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## ADOLESCENTE CON DIABETE TIPO 1: LE PATOLOGIE ASSOCIATE

Stefano Zucchini

Programma di Endocrinologia, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale S.Orsola-Malpighi di Bologna

L'adolescente con diabete di tipo 1 può presentare, oltre alla problematica di base, altre malattie autoimmuni e/o altre condizioni patologiche più spesso di origine psicologica-psichiatrica, che possono rappresentare la conseguenza di una cattiva accettazione della malattia e con conseguenze importanti per il controllo metabolico. L'adolescenza è infatti un periodo cruciale della vita sia per la nota instabilità psicologica che per la formazione dell'immagine corporea. La presenza del diabete insieme ad altre comorbidità può poi agire come trigger per destabilizzare il paziente. È pertanto importante che il follow-up dell'adolescente con diabete sia accurato sia dal punto di vista degli esami da eseguire periodicamente, sia dal punto di vista del rapporto medico-paziente che deve essere in grado di cogliere con tempestività le prime avvisaglie di scompenso psico-fisico, soprattutto nei casi con peggioramento del controllo metabolico.

### Malattie autoimmuni associate

La *tiroidite autoimmune* è riscontrabile più frequentemente negli adolescenti con diabete rispetto alla popolazione di controllo e può interessare fino al 10% dei pazienti. È quasi sempre benigna e a volte non richiede un trattamento sostitutivo per anni, esitando raramente in un franco ipotiroidismo permanente. Meno frequente ma più significativo dal punto di vista della sintomatologia vi è il *morbo di Basedow* che invece richiede il classico trattamento con metimazolo.

La *malattia celiaca* è la malattia associata che più impegna l'adolescente dal punto di vista della gestione alimentare, specie se viene diagnosticata dopo l'esordio del diabete con il riscontro della positività dell'assetto anticorpale in assenza di sintomi. Si stima infatti che la compliance alla dieta aglutinata di questi casi possa non superare il 50% dei casi. La prevalenza della malattia associata al diabete, più spesso diagnosticata dopo l'esordio del diabete, è in graduale aumento e risulta del 3-5% nei registri internazionali, mentre quasi del 10% in dati nazionali accurati, suggerendo che fattori ambientali rivestano un ruolo importante nell'innescare la malattia. La doppia diagnosi di celiachia e diabete all'esordio di quest'ultimo è frequente nei bambini in età prescolare, con un marcato effetto psicologico negativo per la famiglia del piccolo paziente.

Più rare (inferiori al 2%) sono il *morbo di Addison* che può essere isolato o associato ad altre endocrinopatie autoimmuni come l'APECED e l'IPEX e l'*artrite reumatoide*.

Tra le malattie cutanee ritroviamo la *vitiligine* e, segnalata di recente da studi italiani, la *psoriasi*.

### Malattie non autoimmuni associate

I disturbi del *comportamento alimentare* e l'*obesità* in particolare rappresentano un frequente disturbo dell'adolescente con diabete, specie se di sesso femminile. Recenti studi condotti in Italia hanno evidenziato la presenza di obesità superiore al 20% dei casi e sindrome metabolica nel 9% dei casi, soprattutto nel sesso femminile e nelle regioni meridionali, la presenza di ipertensione nel 25% dei casi soprattutto nel sesso maschile. Per quanto riguarda i disordini del comportamento alimentare, verosimilmente facilitati dalla continua focalizzazione sul cibo del soggetto con diabete, vi è evidenza come questi siano significativamente più frequenti nelle adolescenti con diabete rispetto ai coetanei e non è rara anche l'associazione *anoressia nervosa*/diabete tipo 1. Quest'ultima è abitualmente espressione di un disturbo di tipo depressivo ed entrambe le condizioni conducono abitualmente ad un peggioramento del controllo metabolico e a una diminuzione del livello della qualità della vita. L'adolescente con diabete, rispetto al coetaneo, ha poi la possibilità di manipolare le dosi di insulina somministrata, sia incrementandole che diminuendole, aumentando il rischio di eventi avversi con possibili rischi per la vita. Vi sono dati in letteratura che indicano un tasso maggiore di suicidi negli adolescenti con diabete rispetto ai controlli non diabetici. Sono stati ben documentati nei soggetti con diabete *disturbi neurocognitivi* con peggioramento del rendimento scolastico soprattutto nei pazienti con storia di ipoglicemia severa ripetuta e con iperglicemia cronica. Tra queste problematiche annoveriamo con più frequenza il deficit dell'attenzione-iperattività, che ha un importante impatto su scuola e famiglia ed anche sul controllo metabolico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue ADOLESCENTE CON DIABETE TIPO 1: LE PATOLOGIE ASSOCIATE

### Referenze

D'Alberty F, Nardi L, Zucchini S. The onset of a chronic disease as a traumatic psychic experience: A psychodynamic survey on type 1 diabetes in young patients, *Psychoanalytic Psychotherapy*, 2012, 26:4, 294-307

Maltoni G, Zucchini S, et al. Comment on "Craig et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care*, 2017. In press.

Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. T1D Exchange Clinic Network. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4931-4937.

Valerio G, Maffei C, Zucchini S, et al. Geographic variation in the frequency of abdominal adiposity and metabolic syndrome in Italian adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014 Feb;51(1):163-5.

Delamater AM, de Wit M, McDarby V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:232-44.

Hilgard D, Konrad K, Meusers M, et al. German/Austrian DPV Study Group, Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and type 1 diabetes in children and adolescents: Analysis based on the multicentre DPV registry. *Pediatr Diabetes*. 2016 Aug 15.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 11 - CRISI IPOGLICEMICHE E PERDITA DI SALI IN BAMBINI AFFETTI DALLA FORMA CLASSICA DI IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA

*Simona Badalucco - Silvia Meroni - Alessandra Di Lascio - Moira Gianninoto - Marianna Rita Stancampiano  
Gianni Russo*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

L'Iperplasia Surrenalica Congenita rappresenta la causa più comune di insufficienza surrenalica primaria nella popolazione pediatrica. I bambini affetti dalla forma classica di ISC sono potenzialmente a rischio di sviluppare crisi surrenaliche acute durante condizioni di stress; ad oggi i dati in letteratura sono piuttosto scarsi. Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare gli episodi di ipoglicemia e/o perdita di sali in un gruppo di pazienti in età pediatrica, affetti dalla forma classica della malattia e adeguatamente trattati.

### METODI

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 85 pazienti, nati tra il 2000 e il 2015, affetti dalla forma classica di ISC da deficit della 21-idrossilasi, seguiti presso il Centro di Endocrinologia dell'infanzia e dell'adolescenza dell'Ospedale San Raffaele. È stata esaminata la documentazione clinica registrando, per ciascun episodio, età del soggetto, condizione intercorrente, sintomatologia associata, valori ematici di glucosio, sodio e potassio, gestione terapeutica, risoluzione ed esiti.

### RISULTATI

Il 33% dei pazienti reclutati ha riportato almeno un episodio di ipoglicemia e/o perdita di sali dalla diagnosi ad oggi. Dei 43 episodi totali, abbiamo rilevato 22 casi di ipoglicemia (51%), 9 di perdita di sali (21%) e 12 combinati (28%). Il 79% degli episodi è stato di grado lieve/moderato. In 6 pazienti si sono verificate delle crisi convulsive e 3 pazienti sono deceduti a seguito delle crisi surrenaliche. Le cause scatenanti più frequentemente osservate sono state le infezioni, il digiuno prolungato e la mancata assunzione della terapia. Soltanto nel 77% dei casi i familiari dei pazienti hanno adottato le misure terapeutiche corrette. La frequenza complessiva episodi/anno per cento pazienti è risultata pari a 6,3%.

### CONCLUSIONI

Di cruciale importanza risulta la prevenzione e la corretta gestione terapeutica delle crisi, attuabile soltanto mediante una formazione attiva e continua delle famiglie dei pazienti ad opera del team medico. Ulteriori ricerche sulle interazioni presenti tra il deficit di cortisolo, adrenalina e la disregolazione del metabolismo del glucosio sarebbero utili a identificare delle strategie per la prevenzione delle crisi surrenaliche acute. Nuovi farmaci, attualmente in via di sperimentazione, potrebbero ridurre la frequenza degli episodi lievi/moderati legati alla non fisiologica secrezione circadiana di cortisolo riprodotta dalla terapie convenzionali.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 18 - FENOTIPO METABOLICAMENTE SANO E DANNO D'ORGANO NELLE CATEGORIE DI BODY MASS INDEX: IL FENOTIPO ESISTE?

*Procolo Di Bonito*<sup>(1)</sup> - *Maria Rosaria Licenziati*<sup>(2)</sup> - *Emanuele Miraglia Del Giudice*<sup>(3)</sup> - *Lucia Pacifico*<sup>(4)</sup> - *Claudio Chiesa*<sup>(5)</sup> - *Arcangelo Iannuzzi*<sup>(6)</sup> - *Cecilia Invitti*<sup>(7)</sup> - *Gianluca Tornese*<sup>(8)</sup> - *Francesca Franco*<sup>(9)</sup> - *Melania Manco*<sup>(10)</sup> - *Anita Morandi*<sup>(11)</sup> - *Claudio Maffei*<sup>(11)</sup> - *Giuliana Valerio*<sup>(12)</sup>

ASL NA2 NORD, P.O. Pozzuoli, Pozzuoli<sup>(1)</sup> - AORN Santobono-Pausilipon, UO Auxologia ed Endocrinologia, Centro Obesità, Napoli<sup>(2)</sup> - SUN, Dip. Pediatria, Napoli<sup>(3)</sup> - Un. Sapienza, Dip. Pediatria, Roma<sup>(4)</sup> - CNR, Ist. Farmacol. Traslaz., Roma<sup>(5)</sup> - AORN Cardarelli, Dip. Med., Napoli<sup>(6)</sup> - IRCCS, Ist. Auxologico, Milano<sup>(7)</sup> - IRCCS Burlo Garofolo, Ist. Salute Mat. e Inf., Trieste<sup>(8)</sup> - AO Udine, Dip. Ped., Udine<sup>(9)</sup> - IRCCS, Osp. Bambin Gesù, Roma<sup>(10)</sup> - Un. Verona, Diab. Ped., Verona<sup>(11)</sup> - Un. Parthenope, Dip. Sc. Motorie, Napoli<sup>(12)</sup>

### OBIETTIVI

Attualmente non è noto se il fenotipo obeso metabolicamente sano (FMS) escluda la presenza di danno d'organo preclinico (DOP). Pertanto, in una popolazione ambulatoriale con elevata prevalenza di sovrappeso/obesità, abbiamo analizzato l'associazione tra fenotipo metabolicamente sano (FMS) e DOP nelle diverse categorie di BMI.

### METODI

Dieci centri italiani hanno fornito i reports di 6736 bambini/adolescenti. Le categorie di BMI erano definite con i criteri IOTF: normopeso (NW), sovrappeso (OW), obesità (OB), obesità morbigena (MOB). Il FMS è stato definito escludendo tutti i classici fattori di rischio cardio-metabolici (FRCM): 1) livelli pressori ( $\geq 90^{\circ}$  percentile, criteri IV Report), 2) alti trigliceridi e basso HDL-C (criteri Expert Panel), 3) glicemia a digiuno ( $\geq 100$  mg/dl). Su 6736 soggetti, 3374 casi avevano un FMS (50%). Di questi, 497 erano NW, 732 OW, 1318 OB, 827 MOB. L'ecografia epatica era disponibile in 688 casi, lo spessore medio intimale (IMT) in 483 e l'ecocardiografia in 284 casi. Il DOP è stato definito in presenza di: steatosi epatica (HS) (definizione ecografica standard), oppure aumento dell'IMT ( $\geq 0.55$  mm), o ipertrofia concentrica (cLVH) e/o rimodellamento del ventricolo sinistro (LVr), (LVr/cLVH).

### RISULTATI

La prevalenza di HS nelle 4 categorie di BMI era 6%, 24%, 34% e 39%, rispettivamente, con un Odds ratio (95%CI) di 6.0 (2.9-12.5) negli OW, 13.1 (6.3-27.3) negli OB e 21.4 (9.5-48.2) nei MOB, rispetto ai NW considerati come riferimento. L'alto IMT era presente nell'11%, 25%, 20% 40% con un OR di 2.9 (1.5-5.6) negli OW, 2.3 (1.1-4.7) negli OB e 8.0 (3.5-18.4) nei MOB, rispetto ai NW. La LVr/cLVH era osservata nel 12%, 44%, 56%, 57% con un OR di 4.0 (1.2-13.1) negli OW, 7.4 (2.4-23.4) negli OB e 9.6 (3.0-31.0) nei MOB, rispetto ai NW ( $P < 0.01$ , per tutti). Queste associazioni persistevano anche dopo correzione per insulino-resistenza.

### CONCLUSIONI

In un setting ambulatoriale con elevata prevalenza di sovrappeso/obesità, il FMS è associato ad un DOP che aumenta nelle crescenti categorie di BMI. Ciò suggerisce che in età pediatrica l'assenza dei classici FRCM non identifica un fenotipo benigno.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 19 - DISORDINI ENOCRINOLOGICI NEI BAMBINI CON NF1 E GLIOMI DELLE VIE OTTICHE

*Anna Grandone*

*Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia*

### OBIETTIVI

I bambini con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) hanno un rischio aumentato di sviluppo di patologie neuro-oncologiche, in particolare gliomi delle vie ottiche (GO). Tali neoformazioni possono causare deficit visivi, idrocefalo e endocrinopatie. La letteratura circa le endocrinopatie legate al GO nella NF1 non è esaustiva.

L'obiettivo dello studio è quello di determinare la prevalenza e il tipo di endocrinopatie associate ai GO nonché identificare fattori prognostici per il loro sviluppo in bambini con NF1.

### METODI

Sono stati reclutati retrospettivamente 55 pazienti con NF1 complicata da GO pediatriche (età media alla diagnosi di GO: 5.1 anni) seguiti presso la nostra struttura dal 1997 al 2015. I dati demografici, le caratteristiche del GO e i riscontri endocrinologici, le terapie e l'outcome sono stati raccolti per tutti i bambini.

### RISULTATI

Dei 55 pazienti inclusi 28 presentavano GO coinvolgenti solo i nervi ottici (Dodge 1), 13 nervi, chiasma +/- tratti ottici (Dodge2), 14 presentavano un coinvolgimento ipotalamico (Dodge 3). I bambini con uno stadio Dodge 1 e Dodge 2 non hanno presentato alcun problema endocrinologico. Invece, 8 dei 14 pazienti con Dodge 3 hanno presentato una o più patologie endocrinologiche: sindrome diencefalica (due bambine, 5.5 e 1.3 anni), ipersecrezione di GH (2 bambine, 3.9 e 3.8 anni) e pubertà precoce centrale (in 3 maschi, 3.0, 7.6 e 8.6 anni e 3 femmine, 6, 7.6 e 6.5 anni). In due bambini è stata proprio il disordine endocrinologico a richiedere l'esecuzione della RMN.

In 5 degli 8 pazienti è stata effettuata una terapia medica con un buon controllo della patologia endocrinologica; in 2 casi è stata necessaria chirurgia di decompressione. Tuttavia entrambi i pazienti sottoposti a chirurgia hanno sviluppato disordini endocrinologici iatrogeni (panipopuitarismo e deficit di GH).

### CONCLUSIONI

I nostri dati suggeriscono che i disordini endocrinologici insorgono con considerevole frequenza in pazienti con GO (8/55: 14,5%), in particolare i GO con interessamento ipotalamico (8/14: 57%). Lo stadio Dodge 3 rappresenta il fattore prognostico sfavorevole principale per lo sviluppo di tali disordini. Le patologie endocrine riportate nel nostro studio (quali la ipersecrezione di GH, la sindrome diencefalica e la pubertà precoce maschile) sono di per sé rare in età pediatrica. Pertanto è necessario un alto indice di sospetto e un'attenta valutazione auxologia periodica nei bambini con NF1, anche perché il disordine endocrinologico può rappresentare il primo sintomo di GO.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 26 - EFFETTO DEGLI ACIDI GRASSI OSSIDATI DERIVANTI DALL'ACIDO LINOLEICO (OXLAMS) NELLA SINDROME METABOLICA PEDIATRICA: RUOLO DEL BACKGROUND GENETICO E DEL PROFILO METAGENOMICO

*Anna Di Sessa*<sup>(1)</sup> - *Domenico Trico*<sup>(1)</sup> - *Sonia Caprio*<sup>(1)</sup> - *Naga Chalasani*<sup>(2)</sup> - *Raimund I Herzog*<sup>(2)</sup> - *Ariel E Feldestein*<sup>(3)</sup>  
*Laura Perrone*<sup>(4)</sup> - *Emanuele Miraglia Del Giudice*<sup>(4)</sup> - *Nicola Santoro*<sup>(1)</sup>

*Yale University School of Medicine, Department of Pediatrics, New Haven, Stati Uniti d'America*<sup>(1)</sup> - *Indiana University School of Medicine, Department of Medicine, Indianapolis, Stati Uniti d'America*<sup>(2)</sup> - *University of California San Diego, Department of Pediatrics, San Diego*<sup>(3)</sup> - *Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica, Napoli, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Il nostro studio si propone testare l'associazione tra i livelli dei metaboliti ossidati dell'acido linoleico (OXLAMs) e lo sviluppo di Sindrome Metabolica (MetS) e di un profilo lipidico pro-aterogeno in un gruppo di adolescenti obesi, nonché di esaminare il possibile ruolo di fattori genetici (i geni fatty acid desaturase –FADS- 1 e 2) e metagenomici nella modulazione dei livelli di OXLAMs.

### METODI

Abbiamo studiato 122 adolescenti obesi seguiti presso il Reparto di Obesità Pediatrica del New Haven Hospital dell'Università di Yale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad OGTT, misurazione dei livelli di OXLAMs attraverso *liquid chromatography- mass spectrometry* (LC-MS), valutazione del profilo lipoproteico attraverso spettroscopia NMR e genotipizzazione dei due principali aplotipi (A e D) del gene cluster FADS1/2 è stato analizzato mediante l'uso di Sequenom/Massarray. In un sottogruppo di 60 soggetti, inoltre, abbiamo effettuato la genotipizzazione della regione V4 del gene 16S rRNA al fine di caratterizzare il microbiota intestinale.

### RISULTATI

Sono state riscontrate più alte concentrazioni di 9- e 13-oxo-ODE (9- e 13- acido oxooctadecadienoico) nei soggetti con MetS ( $n=50$ ) rispetto ai non affetti ( $n=72$ ). È stata dimostrata un'associazione tra entrambi i metaboliti ed un profilo lipoproteico sfavorevole, caratterizzato da elevati livelli di *very small-dense* LDL ( $p<0.005$ ) e di *large* VLDL *particles* ( $p=0.01$ ). I soggetti portatori dell'aplotipo AA del gene cluster FADS hanno mostrato più elevate concentrazioni plasmatiche di 9- e 13-oxo-ODE (rispettivamente  $p=0.030$  e  $p=0.048$ ), le quali sono state associate, anche, ad una ridotta carica batterica ( $p=0.035$ ) ed in particolare ad una ridotta concentrazione di *Lactobacilli* ( $p=0.020$ ) e *Bifidobacteri* ( $p=0.031$ ).

### CONCLUSIONI

È stata dimostrata per la prima volta un'associazione tra MetS ed elevate concentrazioni plasmatiche di OXLAMs, che sembrano essere influenzate sia dal background genetico che dalla composizione del microbiota intestinale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 29 - STUDIO LONGITUDINALE ULTRA-DECENNALE DELLE ALTERAZIONI ECOGRAFICHE E FUNZIONALI TESTICOLARI IN GIOVANI CON SINDROME DI McCUNE-ALBRIGHT

*Malgorzata Wasniewska*<sup>(1)</sup> - *Domenico Corica*<sup>(1)</sup> - *Patrizia Matarazzo*<sup>(2)</sup> - *Maria Cristina Vigone*<sup>(2)</sup>  
*Maria Francesca Messina*<sup>(1)</sup> - *Luisa De Sanctis*<sup>(2)</sup> - *Filippo De Luca*<sup>(1)</sup> - *Daniele Tessaris*<sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Messina, U.O.C. Pediatria, Dipartimento di patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Messina, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università di Torino, SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia*<sup>(2)</sup> - *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Data la rarità della sindrome di McCune-Albright (MAS) nel sesso maschile, le conoscenze sulla funzione testicolare di questi soggetti sono limitate. In uno studio collaborativo del GdS SIEDP "Malattie endocrine da alterata funzione della proteina Gs-alfa" dimostrarono, per la prima volta, un'elevata incidenza (63%) di microlitiasi testicolare (TM) in soggetti con MAS, anche in assenza di una storia di pubertà precoce periferica (PPP). Il significato clinico della TM resta oggetto di discussione. L'obiettivo dello studio è stabilire quale sia l'evoluzione nel tempo della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli e della TM, e l'eventuale associazione con alterazioni testicolari di nuova comparsa, riscontrabili ecograficamente, in maschi con MAS.

### METODI

In tre Centri Italiani di Endocrinologia Pediatrica, sono stati reclutati 11 maschi con MAS (diagnosticata mediante indagine genetica), valutati nel precedente studio, che sono stati sottoposti ad una rivalutazione clinica, ormonale ed ecografica testicolare dopo almeno 10 anni dalla prima valutazione.

### RISULTATI

Il 55% dei pazienti presentavano una storia di PPP. La TM era presente nel 63% dei casi con caratteristiche ecografiche stabili nel tempo. Non sono stati riportati nuovi casi di TM. Il quadro di TM non era sempre correlato alla PPP. L'82% dei pazienti, in epoca adolescenziale e giovane-adulta, presentavano, apparentemente, una normale funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli con valori normali di FSH, LH e Testosterone. Nel 18% veniva riscontrata la persistenza dell'autonomia testicolare anche in epoca post-puberale ed in uno di questi pazienti oligospermia. Alla rivalutazione ecografica, non sono state riscontrate nuove alterazioni morfologiche testicolari, ad eccezione di varicocele di I e II grado in due pazienti e cisti dell'epididimo in altri due.

### CONCLUSIONI

La patologia gonadica è una caratteristica tipica dei maschi con MAS, più frequentemente in forma di TM. Le evidenze di questo studio suggeriscono che il rischio di degenerazione maligna della TM nei maschi MAS è trascurabile almeno nella fascia di età considerata; pertanto una gestione conservativa (monitoraggio ecografico) può essere sufficiente. La funzionalità gonadica, in epoca post-puberale, non sembra essere compromessa nella maggior parte dei maschi con MAS, anche se in qualche caso può persistere l'autonomia testicolare. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per avere informazioni sulla capacità riproduttiva di questi soggetti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 36 - LE SOLFANILUREE SONO UN TRATTAMENTO EFFICACE E SICURO PER IL DIABETE NEONATALE CAUSATO DA MUTAZIONI KCNJ11: FOLLOW-UP A 10 ANNI DI UNA COORTE INTERNAZIONALE

Pamela Bowman <sup>(1)</sup> - Asta Sulen <sup>(2)</sup> - Fabrizio Barbetti <sup>(3)</sup> - Jacques Beltrand <sup>(4)</sup> - Michel Polak <sup>(4)</sup> - Dario Iafusco <sup>(5)</sup>  
Pernille Svalastoga <sup>(2)</sup> - Torild Skriverhaug <sup>(6)</sup> - Iwar Klimes <sup>(7)</sup> - Ethel Codner <sup>(8)</sup> - Ellen Tessman <sup>(9)</sup> - Maciej Malecki <sup>(10)</sup>  
Andrew Hattersley <sup>(11)</sup> - Pal Njolstad <sup>(2)</sup>

University of Exeter, Clinical research Facility, Exeter, Regno Unito <sup>(1)</sup> - University of Bergen, Dept. of Pediatrics, Bergen, Norvegia <sup>(2)</sup>  
Università Tor Vergata, Dip. di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Roma, Italia <sup>(3)</sup> - Université Descartes Parigi, Hopital Universitaire Necker, Parigi, Francia <sup>(4)</sup> - Seconda Università di Napoli, Dip. di Pediatria, Napoli, Italia <sup>(5)</sup> - University of Oslo, Dept. of Pediatrics, Oslo, Norvegia <sup>(6)</sup> - Slovak Academy of Science, Bratislava, Slovacchia <sup>(7)</sup> - University of Chile, Institute for Mother and Child Research, Santiago, Cile <sup>(8)</sup> - University of Tennessee, Dept. of Pediatrics, Knoxville, TN, Stati Uniti D' America <sup>(9)</sup>  
Jagiellonian University, Jagiellonian University Medical College, Cracovia, Polonia <sup>(10)</sup> - University of Exeter, The Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, Regno Unito <sup>(11)</sup>

### OBIETTIVI

Mutazioni di KCNJ11 sono causa di diabete neonatale permanente (PNDM). Il 90% dei pazienti può essere trasferito da insulina a solfaniluree (SU) determinando un miglioramento del controllo metabolico a 1 anno. Un "fallimento" delle SU viene segnalato in circa il 50% dei pazienti con diabete tipo 2 a 5 anni dall'inizio della terapia. Riportiamo il primo follow-up a 10 anni di una numerosa coorte internazionale di pazienti con KCNJ11/PNDM trattati con SU.

### METODI

Abbiamo effettuato il follow up di tutti i pazienti KCNJ11/PNDM diagnosticati nei laboratori di Exeter, Bergen, Roma, Parigi e Polonia trasferiti con successo da insulina a solfaniluree prima del 2007. Gli outcome primari sono stati l'efficacia delle SU ed il controllo metabolico, i secondari gli effetti collaterali, le ipoglicemie e le complicanze. L'OGTT e l'IVGTT sono stati eseguiti in 6 pazienti.

### RISULTATI

Dati a lungo termine sono risultati disponibili in 81 dei 91 pazienti arruolabili per lo studio (89%). La mediana della durata del follow up è di 10.2 anni. 75 pazienti su 81 (93%) è trattato solamente con SU ed i rimanenti 6 (7%) con SU ed insulina. La HbA1c è risultata essere dell'8 (7.2-9.2)% prima del passaggio a SU, 5.9 (5.5-6.4)% ad un anno dal passaggio e 6.3 (5.9-7.2)% a 10 anni. La dose mediana è diminuita durante il follow up da 0.28 mg/kg/d (1 anno) a 0.23 mg/kg/d (10 anni). Non sono stati riportati episodi severi di ipoglicemia. Effetti collaterali (diarrea/nausea/riduzione dell'appetito/dolore addominale) tutti transitori, sono stati riportati in 10 casi su 81 (12%) e non hanno comportato l'interruzione delle SU. Complicanze microvascolari sono state riscontrate in 7 pazienti su 81 (9%), ma nessuno ha complicanze macrovascolari. I pazienti con complicanze avevano una età più avanzata al momento del trasferimento a SU di quelli privi di complicanze (età al trasferimento: 20.5 vs 4.1 anni, p=0.0005). OGTT e IVGTT hanno documentato una buona risposta al glucosio e il mantenimento dell'effetto incretinico a 10 anni.

### CONCLUSIONI

Le SU sono un trattamento efficace e sicuro nel mantenere un eccellente controllo metabolico a 10 anni nei pazienti KCNJ11/PNDM nonostante la riduzione della dose quotidiana. A rimarchevole differenza con il diabete tipo 2, il "fallimento secondario" delle SU non viene osservato nel KCNJ11/PNDM.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 43 - DESCRIZIONE DI UNA NUOVA FAMIGLIA CON MUTAZIONE INTRA-GENICA DEL GENE IGF1-R

*Marcella Sasso - Anna Grandone - Caterina Luongo - Ruggero Coppola - Emanuele Miraglia Del Giudice - Laura Perrone*

*Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli', A.O.U. Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli', Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il piccolo N. giungeva alla nostra osservazione all'età di 8 anni per bassa statura severa armonica (-3,2 SDS) e circonferenza cranica (-2,5 SDS). N. era nato a termine con peso di 2,650 kg (-2,1 SDS, SGA secondo le tabelle di Bertino), lunghezza di 48 cm (3-10 th) e circonferenza cranica di 32,5 cm (-2 SDS). La sua anamnesi familiare rilevava bassa statura in entrambe le linee parentali con target genetico 161,5 cm (-2,4 SDS). Lo sviluppo psicomotorio era nella norma. L'età ossea, valutata con metodo TW2, era di 6 anni. Le indagini di laboratorio escludevano il deficit di GH e i livelli basali di IGF-1 erano nella norma. Il piccolo N. intraprendeva trattamento con GHr, essendo nato SGA (secondo le indicazioni della nota 39), ma dopo circa un anno sospendeva la terapia per il riscontro di livelli plasmatici di IGF-1 persistentemente elevati (> 95 th) e per la mancata risposta clinica (statura -3,1 SDS).

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Per la coesistenza di bassa statura armonica severa e microcefalia, seppure di lieve entità, in un soggetto nato SGA e scarsamente responsivo al trattamento con GHr, veniva posto il sospetto di mutazioni a carico del gene IGF1-R. Mutazioni dell'IGF1-R sono caratterizzate da una resistenza periferica all'IGF-1 che causa scarso accrescimento fetale e postnatale. In letteratura sono stati riportati numerosi casi di mutazioni in eterozigosi di tale gene associate ad un fenotipo variabile, caratterizzato non solo da scarso accrescimento e microcefalia, ma anche da dimorfismi e disturbi cognitivi.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Veniva eseguita l'analisi del gene IGF1-R, mediante MLPA, che rilevava una delezione in eterozigosi dell'esone 3; la stessa mutazione veniva identificata nel padre (altezza -2,2 SDS) ed in una delle due sorelle (nata SGA, con statura -2 SDS e circonferenza cranica -2 SDS), entrambi i soggetti con sviluppo psicomotorio nella norma. In letteratura era stata fino ad ora descritta una sola famiglia con delezione in eterozigosi dell'esone 3 i cui membri presentavano anche disturbi psichiatrici, assenti nel nostro caso.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il piccolo N. riprendeva il trattamento con GHr a dosaggi più elevati (0,040 mg/kg/die) con una buona risposta clinica e tollerando livelli più elevati di IGF-1, data la mutazione dell'IGF1-R.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 50 - GEOMETRIA E FUNZIONALITÀ CARDIACA NEI BAMBINI CON IPO- TIROIDISMO SUBCLINICO PRIMA E DOPO TERAPIA CON LEVO-TIROXINA

*Sara Alfano - Donatella Capalbo - Michele Arcopinto - Carla Ungaro - Raffaella Di Mase - Antonio Cittadini  
Mariacarina Salerno*

*Università di Napoli Federico II, AOU Federico II/ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Napoli, Italia*

### OBIETTIVI

Valutare gli effetti della terapia con levotiroxina (L-T4) sulla geometria e la funzionalità ventricolare sinistra nei bambini con ipotiroidismo subclinico (IS).

### METODI

Trentasei bambini (19 maschi e 17 femmine) di età  $8.25 \pm 0.88$  anni con IS lieve (livelli sierici di TSH tra 4.2 e 10 mU/L), idiopatico e persistente nel tempo (durata IS  $3.7 \pm 0.5$  anni), non precedentemente sottoposti a terapia, sono stati confrontati con 36 controlli sani appaiati per sesso, età, BMI e stadio puberale. All'ingresso nello studio ciascuno di essi è stato sottoposto a valutazione clinica, antropometrica ed ecocardiografica, con studio delle variabili dimensionali e funzionali sistoliche e diastoliche. Ventidue IS hanno quindi accettato di sottoporsi ad un trial terapeutico di 2 anni con L-T4 alla dose iniziale di 50 µg/die, successivamente adeguata in funzione della risposta ormonale. Al termine del trial, essi sono stati rivalutati tramite esame ecocardiografico insieme a 22 controlli sani, osservati clinicamente per la stessa durata temporale.

### RISULTATI

Le dimensioni del ventricolo sinistro erano simili negli IS e nei controlli al tempo basale e similmente aumentavano nel tempo, mentre la funzione sistolica risultava normale per età in entrambi i gruppi e tale persisteva dopo due anni di terapia/osservazione clinica, rispettivamente. Riguardo alla funzione diastolica, gli IS al tempo basale mostravano invece un significativo prolungamento del tempo di rilascio isovolumetrico (IVRT) rispetto ai controlli ( $85.95 \pm 3.74$  vs  $76.13 \pm 2.75$  msec,  $p=0.04$ ), con normali rapporti E/A e E/E' in entrambi i gruppi. Dopo terapia con L-T4, l'IVRT degli IS si riduceva significativamente rispetto ai valori basali ( $72.43 \pm 5.28$  vs  $85.95 \pm 3.74$ ;  $p<0.05$ ), diventando così simile a quello dei controlli.

### CONCLUSIONI

L'IS lieve, persistente nel tempo, in età pediatrica sembra associarsi ad una lieve disfunzione diastolica subclinica a carico del ventricolo sinistro, che migliora con il trattamento con L-T4. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per valutare l'eventuale impatto clinico di tale condizione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 57 - USO DI ANTAGONISTI NON PEPTIDICI DEL RECETTORE PER L'ARGININA-VASOPRESSINA (TOLVAPTAN) IN BAMBINI CON IPOSODIEMIA CRONICA DOVUTA A SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH (SIADH). TRE CASI CLINICI

*Gerdi Tuli - Daniele Tessaris - Silvia Einaudi - Luisa De Sanctis - Patrizia Matarazzo*

*Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino, SSD di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Torino, Italia*

### BACKGROUND

Il trattamento convenzionale della iposodiemia euvolemica/ipervolemica da SIADH in pediatria prevede la restrizione idrica. Negli ultimi anni sono stati sviluppati degli antagonisti non peptidici del recettore per l'arginina-vasopressina, i vaptani. Al momento risultano pochi dati in pediatria e vi è un unico trial registrato in Europa includente bambini i cui risultati non sono ancora disponibili. Presentiamo 3 casi di impiego del tolvaptan in bambini con iposodiemia cronica severa da SIADH.

### CASO 1

All'età di 12 anni, un bambino affetto da sindrome ROHHAD con disnatremia da disregolazione ipotalamica della secrezione dell'ADH, ha presentato episodio di grande male con sodiemia 125 mmol/L. È stata impostata terapia con tolvaptan 3.75 mg incrementata a 7.5 e poi 10 mg/die con normalizzazione dei valori di sodio. Attualmente dopo 4 anni di follow-up il sodio oscilla tra 137 e 144 mmol/l e il dosaggio di tolvaptan è di 15 mg/die.

### CASO 2

Una bambina affetta da SIADH in ganglioglioma sellare, all'età di 8 anni ha presentato un episodio di grande male con iposodiemia 121 mmol/l. Pertanto è stato impostato il trattamento con Tolvaptan 3.75 mg/die poi aumentato a 7.5 mg/die con normalizzazione dei valori del sodio. Attualmente, dopo 3 anni di trattamento il sodio oscilla tra 133-137 mmol/l e il dosaggio del tolvaptan è di 11.25 mg/die.

### CASO 3

Un bambino di con SIADH da astrocitoma ipotalamico-chiasmatico e iposodiemia cronica, all'età di 11 anni ha presentato cefalea, nausea, astenia e crisi convulsive (con valori di sodio oscillanti tra 124-130 mmol/l) per cui è stata impostata terapia con tolvaptan a 3.75 mg/die con normalizzazione dei valori di sodio. Attualmente, dopo 3 mesi di trattamento il dosaggio giornaliero è di 7.5 mg e i valori di sodio oscillano tra 133-144 mmol/l.

### CONCLUSIONI

L'uso dei vaptani nella iposodiemia da SIADH severa resistente alla restrizione idrica permette normalizzazione del sodio sierico in 2-3 giorni e stabilizzazione della polidipsia/poliuria in 2-3 settimane. Il dosaggio iniziale deve essere basso e poi essere incrementato gradualmente. Tuttavia, visto i pochi dati in pediatria, l'uso off-label deve essere attentamente monitorizzato nei primi giorni in ambito ospedaliero ed è necessario avere più dati di efficacia/sicurezza.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 62 - I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1. CONFRONTO TRA TEST DI SCREENING

*Tiziana Antonia Timpanaro - Silvia Brunetto - Alessandra Sauna - Annalisa Saggio - Cettina Latina - Donatella Lo Presti*

*P.O. Gaspare Rodolico, Azienda Ospedaliera Univerisitaria Policlinico di Catania, Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Catania, Italia*

Studi recenti dimostrano come i pazienti affetti da DMT1 presentano una incidenza doppia rispetto alla popolazione generale dei Disturbi del Comportamento Alimentare.

Nella maggioranza dei casi la comparsa del DCA segue la comparsa del DMT1, determinando un peggioramento glicometabolico e un aumentato rischio di complicanze.

Si rende pertanto necessario un precoce riconoscimento ed un trattamento tempestivo.

Scopo del nostro studio è stato quello di confrontare 2 questionari, EDI-2 ed EAT26, per lo screening dei DCA in pz affetti da dmt1 e di valutare la correlazione con i parametri clinicometabolici.

L'EDI2 è uno strumento di autovalutazione costituito da 91 items suddivisi in 11 sottoscale e un foglio anamnestico iniziale sul peso corporeo, comprendente 12 domande.

Nel nostro studio sono state aggiunte 3 domande riguardanti: durata della malattia, modalità di somministrazione della terapia ed eventuale omissione dell'insulina.

L'EAT26 è costituito da 26 quesiti con risposta a scelta tra 6 variabili che indicano la frequenza del comportamento in esame.

Sono stati analizzati 100 pz con Dmt1, 48 maschi e 52 femmine, età media 13,4 anni.

Sono stati somministrati i 2 questionari ed è stato valutato il compenso glicemico mediante Hb BMI, tipo di terapia MDI/CSII, frequenza di omissioni della terapia.

Risultati: 5 pazienti sono risultati positivi solo all'EDI-2, 5 positivi solo all'EAT26 e 3 pazienti positivi ad entrambi i test. Nei pazienti risultati a rischio non sono stati documentati valori di HbA1c più alti rispetto ai negativi ai test. Il valore di HbA1c in media è di  $7,5\% \pm 0,95$ .

Il 30% pratica terapia insulinica mediante il microinfusore, il restante 70% è in multi-iniettiva

Il 53% dichiara di non saltare mai le somministrazioni di insulina, il 38% solo raramente ed il 7% spesso. I nostri pazienti risultati a rischio verranno sottoposti a colloquio NPI per confermare o meno la diagnosi di disturbo alimentare.

Dall'analisi è emerso che i test sono significativamente differenti e non è ad oggi possibile stabilire se un questionario sia superiore all'altro. Dalla conferma diagnostica potremo valutare quale dei due test è più attendibile

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 79 - SAP E MDI: STRATEGIE TERAPEUTICHE A CONFRONTO PER L'EMPOWERMENT E L'ADATTAMENTO ALLA MALATTIA DEL PAZIENTE CON DM1 E DELLA FAMIGLIA

*Manuela Francesca Settembre*<sup>(1)</sup> - *Federica Ortolani*<sup>(2)</sup> - *Francesca Calabrese*<sup>(2)</sup> - *Roberta Bellisario*<sup>(1)</sup> - *Catrine Manghisi*<sup>(1)</sup>  
*Stefania Schiraldi*<sup>(1)</sup> - *Rossella Carrassi*<sup>(1)</sup> - *Albina Tummolo*<sup>(2)</sup> - *Maristella Masciopinto*<sup>(2)</sup> - *Francesco Papadia*<sup>(2)</sup>  
*Elvira Eugenia Rosaria Piccinno*<sup>(2)</sup> - *Marcella Vendemiale*<sup>(1)</sup>

*Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari, Italia*<sup>(1)</sup> - *UOC Malattie Metaboliche, Genetica Clinica e Diabetologia, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Lo studio si propone di valutare l'utilizzo del microinfusore come presidio terapeutico utile per migliorare l'aderenza dieto-terapica, la qualità di vita e l'adattamento alla malattia di pazienti con DM1 e famiglie.

### METODI

Sono stati sottoposti ad assessment psicodiagnostico:

- 30 pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni in SAP (gruppo A) vs 30 pazienti in MDI (B).
- 30 coppie genitoriali di pazienti in SAP (gruppo A<sub>1</sub>) vs 30 coppie genitoriali di pazienti in MDI (B<sub>1</sub>).

**Sono stati comparati i livelli di HbA1c: HbA1 c media (A vs B)**

### RISULTATI

Alta autostima, minor senso di impotenza, più adeguato adattamento alla malattia sono gli aspetti psicologici maggiormente rilevati nel gruppo A.

Ansia generalizzata, sociale, da separazione e scolastica, pensieri e comportamenti ossessivi, disturbi psicogeni dell'alimentazione e associati meccanismi psicologici di vulnerabilità della personalità (accettazione del corpo, paura della maturità, perfezionismo, inadeguatezza) risultano più significativi nel gruppo B.

Al generale miglior adattamento, nel gruppo A si associa umore maggiormente deflesso (24% vs 10%).

Rispetto al gruppo genitoriale B<sub>1</sub>, le famiglie del gruppo A<sub>1</sub> risultano maggiormente bilanciate (60% vs 48%) e presentano prevalenza di stile di attaccamento sicuro (64% vs 53%), livelli minori di ansia e depressione, maggior autostima e stile di coping centrato sul problema.

Media HbA1c (A) 7,36% vs media HbA1c (B) 8,0%

### CONCLUSIONI

I dati supportano l'ipotesi che l'utilizzo del device esterno migliori i livelli di HbA1c, i livelli di stress, la qualità della vita e l'adattamento alla malattia nei pazienti e nelle famiglie.

Nel processo di adattamento e accettazione della malattia, il device sembra diminuire i livelli d'ansia legati al processo di cura, ma sembra deflettere il tono dell'umore, per l'aumentata consapevolezza della cronicità e la conseguente resa razionale ed emotiva alla condizione di malattia.

Così come nell'elaborazione dei processi traumatici, la depressione sembra precedere l'accettazione della malattia e la riconciliazione con la realtà, favorendo l'empowerment del paziente.

L'intervento integrato medico-psicologico sulla gestione del device e sulla promozione delle risorse interne/esterne del paziente/famiglia sembra rappresentare la strategia di intervento più adeguata all'adattamento e prevenzione del drop-out.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 81 - CINQUANTA SFUMATURE DI...SHOX: UN CASO DI VARIABILITÀ FENOTIPICA INTRAFAMILIARE DI DELEZIONE DEL GENE SHOX

*Gabriella Cinzia Pozzobon - Giovanna Weber - Roberta Pajno - Chiara Maria Damia - Cristina Partenope - Dario Gallo  
Gemma Marinella - Lorenzo Fioretti*

*Ospedale San Raffaele, Pediatria, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

Descrivere la variabilità dell'espressione fenotipica di deficit del gene SHOX tra membri della stessa famiglia portatori della medesima delezione.

### METODI

Sono stati analizzati cinque membri di una famiglia italiana affetti da bassa statura (due figli, madre, zia materna e nonno materno). Abbiamo raccolto i loro dati auxologici, inclusi peso, altezza, altezza da seduto, arm span, Body Mass Index (BMI). I figli hanno anche eseguito una radiografia mano-polso e avambraccio. Abbiamo utilizzato lo score di Rappold per la diagnosi clinica di deficit del gene SHOX, mentre per la diagnosi genetica abbiamo impiegato il metodo MLPA (Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification).

### RISULTATI

Presentiamo tre generazioni di una famiglia con fenotipo da aploinsufficienza del gene SHOX. Il probando è un maschio di 11 anni, che presenta sovrappeso, bassa statura lievemente sproporzionata (altezza -1.76 SDS, rapporto arm span/altezza ridotto 96% e aumentato ratio altezza seduto/in piedi di 56%), non deformità di Madelung; Rappold score 8/24. È affetto da prollasso mitralico. Restante obiettività negativa. La sua RX mostra triangolarizzazione dell'epifisi distale radiale, piramidalizzazione del carpo, aumentata radiotrasparenza del radio distale sul versante ulnare. Suo fratello, di 10 anni, è alto 136.2 cm (-0.51 SDS), con brevità mesomelica (tronco/altezza 56%); presenta evidenza clinica e radiologica di deformità di Madelung. La madre (EC 40 aa) ha una marcata brevità mesomelica (altezza 139.6 cm pari a -3.93 SDS, arm span 122 cm, span/altezza 88%); presenta deformità di Madelung bilaterale. Sua sorella mostra una simile iposomia disarmonica. Il nonno presenta bassa statura e tibia vara bilaterale. L'analisi MLPA rivela una delezione nella regione Xp22.33 della regione PAR1 comprendente il gene SHOX nei ragazzi e nella madre (l'analisi genetica non è disponibile per gli altri membri della famiglia).

### CONCLUSIONI

L'aploinsufficienza del gene SHOX causa uno spettro fenotipico variabile, dalla discondrosteosi di Leri-Weill a quadri di iposomia meno marcata. Le alterazioni genetiche che coinvolgono il gene SHOX possono determinare un'ampia variabilità fenotipica anche tra membri della stessa famiglia, con maggiore severità nelle femmine, probabilmente per i più elevati livelli di estrogeni.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 91 - HIGH MOBILITY GROUP BOX 1 (HMGB1) È AUMENTATO NELLE ADOLESCENTI CON OVAIO POLICISTICO (PCOS) E SI RIDUCE DOPO TERAPIA CON MIO-INOSITOLO IN COMBINAZIONE CON ACIDO A-LIPOICO (MYO+ALA)

*Francesca Cirillo*<sup>(1)</sup> - *Chiara Sartori*<sup>(1)</sup> - *Gabriele Tridenti*<sup>(2)</sup> - *Cristina Vezzani*<sup>(2)</sup> - *Pietro Lazzeroni*<sup>(1)</sup> - *Cecilia Catellani*<sup>(1)</sup>  
*Anna Maria Fulghesu*<sup>(3)</sup> - *Anna Lasagni*<sup>(1)</sup> - *Simona Losi*<sup>(4)</sup> - *Letizia Coradazzi*<sup>(4)</sup> - *Sergio Amarri*<sup>(4)</sup> - *Maria Elisabeth Street*<sup>(1)</sup>

*SS. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, SC. Pediatria/AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia*<sup>(1)</sup> - *AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Reggio Emilia*<sup>(2)</sup> - *Università di Cagliari, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Cagliari*<sup>(3)</sup> - *SC. Pediatria, AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Il trattamento della PCOS è dibattuto; in prima ipotesi dovrebbe correggere la pato-fisiologia, in particolare in ragazze adolescenti in cui i sistemi endocrini non sono ancora del tutto maturi. I derivati dell'inositolo e dell'ALA sono considerati una buona opzione terapeutica per gli effetti positivi sulla sensibilità insulinica, sulla riduzione degli androgeni e sul ritmo ovulatorio. Abbiamo descritto dapprima nella fibrosi cistica e poi nell'ovaio PCOS, un aumento di HMGB1 associato ad insulino-resistenza ed infiammazione. Infiammazione ed insulino-resistenza caratterizzano la PCOS. L'obiettivo di questo studio è verificare le concentrazioni sieriche di HMGB1 in adolescenti sane e con PCOS e verificare eventuali variazioni dopo trattamento con MYO+ALA.

### METODI

Sono state arruolate 25 adolescenti con età ginecologica di almeno 2 anni (EC:16.46±0.57anni;BMISDS:1.07±0.24;irsuteN.19;amenorrea:N.5;oligomenorrea:N.6;cicli regolari:N.10;polimenorrea:N.4) affette da PCOS (criteri di Rotterdam) e 15 controlli confrontabili per età e BMI (EC:18.18±0.84anni;BMISDS:0.4±0.36). All'inclusione in tutti i soggetti sono stati dosati: glicemia, insulina, funzionalità epatica e renale, TSH, PRL, LH, FSH, E2, progesterone-17-OHP, delta-4-androstenedione, testosterone totale, trigliceridi, colesterolo tot e frazionato, IGF-I, acido urico. Sono stati calcolati l'HOMA-IR ed il rapporto TG/HDL-C. Inoltre, sono stati misurati la CV e rapporto CV/altezza. All'ecografia pelvica sono stati valutati: volumi ovarici ed uterino, numero di follicoli/ovaio, rapporto corpo/collo utero, volume dell'utero. Le pazienti sono state trattate con MYO+ALA per 3 mesi per 2 volte al giorno e per altri 3 mesi, una sola volta al giorno.

HMGB1 è stata dosata utilizzando uno specifico kit ELISA (SHINO-TEST, Hamburg, Germany). L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS 23.0.

### RISULTATI

L'HMGB1 è risultata elevata nelle PCOS rispetto ai controlli (18.63±5.12 vs 4.51± 1.10 ng/ml, p<0,005). Anche l'HOMA-IR era più elevato nelle PCOS, come atteso (3,43± 0,36 vs 2.32±0.33, p<0.05). L'HMGB1, nelle PCOS, è risultata correlata con l'E2 (P:0.04; R: -0.40), il Testosterone totale (P: 0.05; R: -0.41), l'IGF-I (P:0.04; R: -0.48); al limite una correlazione con TG/HDL (P. 0.057; R: -0.43). Dopo terapia (N:10), l'HMGB1 è risultata pari a 3.14 ±0.74ng/ml.

### CONCLUSIONI

L'HMGB1 risulta elevata nel siero di adolescenti PCOS, correla con indici cardio-metabolici e con ormoni di prevalente sintesi ovarica e si riduce dopo trattamento con MYO+ALA.

*Questo studio è stato supportato in parte da Laborest Italia S.r.l.*

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 95 - VALUTAZIONE DELLA CURVA GLICEMICA DOPO IL CONSUMO DI PIZZA A LENTA E RAPIDA LIEVITAZIONE IN PAZIENTI CON DMT1 IN TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE

*Oriana Bologna* <sup>(1)</sup> - *Angela Zanfardino* <sup>(2)</sup> - *Stefano Curto* <sup>(2)</sup> - *Assunta Serena Rollato* <sup>(2)</sup> - *Francesco Zanfardino* <sup>(2)</sup>  
*Alda Troncone* <sup>(3)</sup> - *Antonietta Chianese* <sup>(2)</sup> - *Veronica Testa* <sup>(2)</sup> - *Laura Perrone* <sup>(2)</sup> - *Santino Confetto* <sup>(2)</sup> - *Dario Iafusco* <sup>(2)</sup>

*U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale, Palermo* <sup>(1)</sup> - *Centro di Diabetologia Pediatrica, A.O.U. Università degli Studi della Campania, Napoli* <sup>(2)</sup> - *Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi della Campania, Caserta* <sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Valutazione della curva glicemica dopo il consumo di pizza a lenta lievitazione (> 24 h) e a lievitazione rapida (< 8 h) in pazienti tra i 3 e 18 anni con DMT1 in terapia con microinfusore per insulina.

### METODI

Sono stati arruolati, presso il Centro di Diabetologia Pediatrica dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", 18 pazienti (12 M, 6 F), con BMI tra 16 e 29, esordio del diabete avvenuto da almeno 1 anno ed utilizzatori di calcolatore di bolo da almeno 3 mesi. I pazienti hanno consumato in due giorni diversi una pizza a lievitazione rapida ed una a lievitazione lenta. Per ogni pizza è stato previsto un contenuto di 73 gr di carboidrati. L'osservazione della curva glicemica è iniziata due ore prima dell'inizio del pasto ed è finita 12 ore dopo. I pazienti hanno effettuato un bolo semplice somministrato 15 minuti prima del pasto.

### RISULTATI

Dopo il consumo di pizza a rapida lievitazione si è verificata, una precoce tendenza all'ipoglicemia, sia come eventi ipoglicemici sintomatici che come sospensioni della velocità basale. Dopo il consumo di pizza a lenta lievitazione si è osservata una netta diminuzione di tali eventi, con un profilo glicemico post-prandiale più stabile e a target (70-140 mg/dl).

### CONCLUSIONI

Il tempo di lievitazione è un parametro da considerare prima di praticare un bolo di insulina. Quando l'impasto ha lievitato di meno, sono aumentati gli eventi ipoglicemici nella fase post-prandiale precoce. Se la lievitazione è stata lunga, tali episodi si riducono notevolmente e il profilo glicemico post-prandiale è maggiormente in target.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 101 - EFFICACIA DEL TRATTAMENTO AMBULATORIALE MULTIDISCIPLINARE IN BAMBINI E ADOLESCENTI SOVRAPPESO E OBESI: RISULTATI DI 10 ANNI DI ESPERIENZA CLINICA REAL-LIFE

*Chiara Mameli*<sup>(1)</sup> - *Nir Krakauer*<sup>(2)</sup> - *Alessandra Bosetti*<sup>(1)</sup> - *Chiara Matilde Ferrari*<sup>(1)</sup> - *Laura Schneider*<sup>(3)</sup> - *Jesse Krakauer*<sup>(4)</sup>  
*Barbara Borsani*<sup>(1)</sup> - *Sara Arrigoni*<sup>(1)</sup> - *Gian Vincenzo Zuccotti*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *The City College of New York, Department of Civil Engineering, The City College of New York, New York, Stati Uniti D' America*<sup>(2)</sup> - *Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria, Ospedale L. Sacco, Milano, Italia*<sup>(3)</sup> - *Metro Detroit Diabetes and Endocrinology, Metro Detroit Diabetes and Endocrinology, Southfield, Stati Uniti D' America*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVO

Abbiamo valutato l'efficacia di un programma ambulatoriale multidisciplinare sulla riduzione del BMI in bambini e adolescenti sovrappeso ed obesi.

### METODI

Soggetti di età compresa tra 2 e 18 anni con sovrappeso ( $1 \leq z\text{-BMI} < 2$ ) o obesità ( $z\text{-score BMI} \geq 2$ ) essenziale secondo WHO inviati dal Pediatra di Famiglia all'Ambulatorio di Nutrizione Pediatrica dal 1.1.2006 al 31.12.2016 al T0 hanno eseguito visita endocrinologica e valutazione antropometrica (peso e altezza), visita dietistica (valutazione delle abitudini alimentari) e colloquio psicologico. A tutti i pazienti e famiglie sono stati forniti consigli per migliorare lo stile di vita (attività fisica, riduzione della sedentarietà e screen time) in sessioni individuali e di gruppo. I pazienti sovrappeso hanno ricevuto consigli nutrizionali personalizzati, i pazienti obesi una dieta ipocalorica bilanciata personalizzata. Sono stati pianificati controlli mensili per i primi 3 mesi, successivamente valutazioni antropometriche, di compliance e di rinforzo dei consigli con supporto psicologico ogni 2-4 mesi. Un nuovo controllo clinico è stato fissato a tutti i pazienti che non si presentavano alla visita fino a quando dichiaravano di non voler più seguire il percorso educativo.

### RISULTATI

864 pazienti hanno eseguito la visita T0, 453 soggetti (208 maschi) hanno effettuato almeno 1 controllo, età media  $11.2 \text{ anni} \pm 3.1$ , 392 obesi (86%) con  $z\text{-BMI} 2.90 (\pm 0.8)$ , 61 sovrappeso ( $z\text{-BMI} 1.73 \pm 0.21$ ). Il numero medio di visite di follow-up è stato  $3.5 (\pm 1.8 \text{ SD})$  nei sovrappeso,  $3.9 (\pm 2.2)$  negli obesi. La durata media del follow-up è stata di  $16 \text{ mesi} \pm 12 \text{ SD}$ . All'ultima visita  $z\text{-BMI}$  dei soggetti obesi si era ridotto a  $2.52 (\pm 0.71)$ , per i sovrappeso a  $1.46 (\pm 0.5)$ . Il 19.8% dei soggetti obesi ha raggiunto il sovrappeso, 1.2% ha normalizzato il BMI. Il 13.1% dei soggetti sovrappeso è diventato normopeso. All'analisi multivariata la riduzione di  $z\text{-BMI}$  correla con un più elevato  $z\text{-BMI}$  al T0, il numero di visite effettuate e la durata del follow-up.

### CONCLUSIONI

La terapia educativa ambulatoriale determina una modesta riduzione dello  $z\text{-BMI}$  in soggetti sovrappeso/obesi seguiti da un'equipe multidisciplinare. Una minima percentuale di soggetti normalizza il BMI prima di abbandonare il follow-up. Il drop out è massimo nel secondo anno dopo l'inizio del percorso educativo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 123 - INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS (IGFS) IN BAMBINI E ADOLESCENTI OBESI CON SINDROME METABOLICA

*Elena Inzaghi<sup>(1)</sup> - Barbara Baldini Ferroli<sup>(1)</sup> - Danilo Fintini<sup>(2)</sup> - Armando Grossi<sup>(2)</sup> - Valerio Nobili<sup>(3)</sup> - Stefano Cianfarani<sup>(1)</sup>*

*Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù" - Università di Roma Tor Vergata, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù" - Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia<sup>(1)</sup>*

*Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù", Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù", Roma, Italia<sup>(2)</sup> - Dipartimento di Malattie epato-metaboliche "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù", Dipartimento di Malattie epato-metaboliche "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù", Roma, Italia<sup>(3)</sup>*

### OBIETTIVI

Bassi livelli di IGF-I sono stati associati ad un aumento del rischio cardiometabolico negli adulti. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i livelli circolanti di IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 in una popolazione di bambini obesi e correlarli con i parametri della sindrome metabolica (SM).

### METODI

Questo studio trasversale retrospettivo ha coinvolto 574 bambini ed adolescenti obesi (11.34 ± 3.16 anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione antropometrica e biochimico-metabolica. In 136 bambini è stata valutata la composizione corporea mediante DXA. L'IGF-I è stato dosato in 300 bambini obesi mentre l'IGF-II in 77 soggetti obesi e 15 normopeso. In 177 pazienti erano disponibili i dati relativi a tutti i componenti della SM. Questi soggetti sono stati quindi divisi sulla base del numero di criteri della SM (circonferenza vita, glicemia basale, PAS, PAD, trigliceridi, HDL): Gruppo 1 comprendente i soggetti con un solo criterio di SM; gruppo 2 soggetti con 2 criteri di SM ed gruppo 3 soggetti con diagnosi di SM.

### RISULTATI

La prevalenza della SM nella nostra popolazione era del 22.6%; bassi livelli di HDL (31%) ed aumento della PAS (27.6%) sono stati i criteri più frequentemente riscontrati. I livelli circolanti di IGF-I, IGF-II ed il rapporto IGF-I/IGFBP-3 non differivano tra soggetti con numero crescente di criteri di SM e non erano correlati ai singoli componenti della SM nè alla composizione corporea. Nei bambini di età inferiore ai 10 anni, l'IGF-I è risultato direttamente associato ai livelli di HDL ( $p < 0.005$ ). L'IGF-II è risultato maggiore nei soggetti obesi e associato ai parametri di insulino-sensibilità (HOMA e QUICKI;  $p < 0.05$ ).

### CONCLUSIONI

Nei bambini obesi, i livelli circolanti di IGF-I, IGF-II ed il rapporto tra IGF-I/IGFBP-3 non si associano alla SM, ai suoi singoli componenti nè alla composizione corporea. Studi futuri aiuteranno a comprendere la natura della relazione tra IGF-II e l'insulino-sensibilità.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 129 - DISTURBI ALIMENTARI E MANIPOLAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 1

*Carlo Ripoli*<sup>(1)</sup> - *Gavina Piredda*<sup>(2)</sup> - *Rosella Maccioni*<sup>(3)</sup> - *Manuela Pintor*<sup>(4)</sup> - *Roberta Frongia*<sup>(4)</sup> - *Anna Paola Pinna*<sup>(1)</sup>  
*Maria Rosaria Angelo*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Nurchi*<sup>(5)</sup>

*SS Diabetologia dell'Età Evolutiva - Clinica Pediatrica I, Ospedale Microcitemico, Cagliari, Italia*<sup>(1)</sup> - *UO Pediatria, Ospedale Giovanni Paolo II, Olbia, Italia*<sup>(2)</sup> - *UO Pediatria, CTO, Iglesias, Italia*<sup>(3)</sup> - *Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale Microcitemico, Cagliari, Italia*<sup>(4)</sup> - *Clinica Pediatrica I, Ospedale Microcitemico, Cagliari, Italia*<sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare la prevalenza dei soggetti a rischio di disturbo alimentare e che manipolano (restringono/omettono) la terapia insulinica in una casistica di pazienti affetti da diabete tipo 1.

### METODI

Sono stati arruolati 150 pazienti (86 maschi) affetti da diabete mellito di tipo 1, di età compresa tra 11 e 18 anni, che hanno compilato il questionario DEPS-R (Diabetes Eating Problem Survey-Revised), specifico per lo screening dei disturbi alimentari in soggetti con diabete tipo 1. Sono stati rilevati i seguenti dati: età, sesso, età all'esordio del diabete, durata della patologia, BMI-SDS, stadio puberale, tipo di terapia e fabbisogno di insulina, HbA1c (media ultimi 12 mesi), assetto lipidico, pressione arteriosa.

### RISULTATI

42 pazienti (28%) sono risultati DEPS-R positivi (punteggio  $\geq 20$ , DEPS-R+), di cui 22 femmine (32%) e 20 maschi (24%).

I soggetti DEPS-R+ hanno valori di HbA1c, BMI-SDS, colesterolo totale e LDL significativamente superiori rispetto ai soggetti DEPS-R- (rispettivamente  $8,8 \pm 1,5\%$  vs  $7,4 \pm 1,3\%$   $p < 0.0001$ ;  $-0,01 \pm 0,9$  vs  $-0,4 \pm 0,9$   $p = 0.018$ ;  $182 \pm 38$  vs  $162 \pm 31$   $p = 0.001$ ;  $103 \pm 30$  vs  $90 \pm 24$   $p = 0.006$ ).

I soggetti che manipolano la terapia insulinica sono complessivamente 34 (22,6%), 18 maschi (20,9%) e 16 femmine (25%). Tra i manipolatori 23 (15,3% del totale) riducono la terapia insulinica e 11 (7,3% del totale) la omettono completamente quando mangiano in eccesso. I soggetti che omettono la terapia insulinica sono tutti DEPS-R+, mentre tra quelli che la riducono i DEPS-R+ sono il 56,5%.

I soggetti che manipolano la terapia hanno valori di HbA1c, colesterolo totale, LDL e trigliceridi significativamente superiori rispetto a quelli che non attuano questo comportamento.

### CONCLUSIONI

La prevalenza di soggetti DEPS-R+, nella nostra casistica, è più elevata rispetto a quelle di altri paesi (in media 20%) e documenta un maggior coinvolgimento dei soggetti di sesso maschile. Il DEPS-R è un buon strumento di screening per i disturbi alimentari ma quasi la metà dei soggetti che riducono volontariamente la terapia insulinica sono DEPS-R-, a conferma che questo comportamento può essere associato a vissuti psicologici differenti da quelli che sottendono i disturbi alimentari. Quando si utilizza il DEPS-R occorre pertanto valutare sia il punteggio totale sia le risposte ai singoli item.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 130 - RUOLO DEL GENE KCNJ11 E DEI SUOI POLIMORFISMI NEL DIABETE DI TIPO 1 IN ETÀ PEDIATRICA

*Laura Comegna*<sup>(1)</sup> - *Daniela Iannucci*<sup>(1)</sup> - *Giovanni Prezioso*<sup>(1)</sup> - *Valeria Castorani*<sup>(1)</sup> - *Simone Franchini*<sup>(1)</sup>  
*Liborio Stuppia*<sup>(2)</sup> - *Martina Provenzano*<sup>(2)</sup> - *Stefano Tumini*<sup>(1)</sup> - *Francesco Chiarelli*<sup>(3)</sup> - *Annalisa Blasetti*<sup>(1)</sup>

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti, Chieti, Italia*<sup>(1)</sup> - *Laboratorio di Genetica Molecolare, Università degli Studi di Chieti, Chieti, Italia*<sup>(2)</sup> - *Cattedra di Pediatria, Università degli Studi di Chieti, Chieti, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Il diabete mellito di tipo 1 è una patologia metabolica immuno-mediata caratterizzata dalla progressiva distruzione delle cellule beta pancreatiche che producono insulina. Negli ultimi decenni ha assunto sempre più importanza il background genetico dell'individuo che può essere in grado di influenzare il decorso della patologia. Dal punto di vista genetico il diabete di tipo 1 può essere inteso come una patologia multifattoriale dove mutazioni patogene e non contribuiscono sia allo sviluppo che e al decorso di malattia. Il gene KCNJ11 è sede di numerosi polimorfismi; recenti studi hanno confermato la relazione tra questi e lo sviluppo di diabete di tipo 2. Non si hanno dati certi sulla relazione con il diabete di tipo 1. Questo studio ha come obiettivo quello di definire la frequenza di un polimorfismo del gene KCNJ, nello specifico rs5210 nei pazienti con DT1 e indagare la correlazione con i parametri clinici e laboratoristici.

### METODI

Sono stati reclutati consecutivamente 90 pazienti presso la Clinica Pediatrica di Chieti con DT1 all'esordio secondo i criteri ISPAD 2014. Sono stati raccolti i parametri auxologici e i valori dei principali parametri laboratoristici all'esordio e al controllo a sei mesi dalla diagnosi. Il gruppo di controllo è stato formato da 93 soggetti reclutati presso il Laboratorio di Genetica, con anamnesi personale e familiare negativa per Diabete Mellito. Il polimorfismo rs5210 è stato indagato prima tramite PCR amplification e successivamente tramite PCR-RFLP e elettroforesi su gel agarosio.

### RISULTATI

Nei pazienti è stata documentata una frequenza del polimorfismo di 66.6% verso il 33.3% nei controlli, con una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). È stata inoltre documentata una relazione statisticamente significativa con il fabbisogno insulinico a 6 mesi ( $p < 0.05$ ) e con il BMI ( $p < 0.05$ ).

### CONCLUSIONI

Allo stato attuale pochi studi hanno investigato il ruolo di rs5210 nello sviluppo del diabete e sono tutti focalizzati sul tipo 2. Questo studio suggerisce l'esistenza di una associazione tra il polimorfismo e il decorso del DT1, in particolare l'associazione tra rs5210 e il fabbisogno insulinico a 6 mesi dall'esordio. Il polimorfismo rs5210 potrebbe essere correlato ad un aumento dell'insulino-resistenza e influenzare in questo modo il controllo metabolico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 131 - MOSAICISMO 45,X/46,XY NEL MASCHIO: OUTCOMES A LUNGO TERMINE. STUDIO MULTICENTRICO DEL GRUPPO DI STUDIO ITALIANO SUI DISTURBI DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE (IT-DSD STUDY GROUP)

*Federico Baronio*<sup>(1)</sup> - *Silvano Bertelloni*<sup>(2)</sup> - *Stefania Pedicelli*<sup>(3)</sup> - *Gianni Russo*<sup>(4)</sup> - *Carla Bizzarri*<sup>(3)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(3)</sup> - *Sara Ciccone*<sup>(5)</sup> - *Eleonora Dati*<sup>(6)</sup> - *Lucia Ghizzoni*<sup>(7)</sup> - *Paola Grammatico*<sup>(8)</sup> - *Nella Augusta Greggio*<sup>(9)</sup> - *Joaquin Gutierrez-de-rubalcava*<sup>(9)</sup> - *Laura Mazzanti*<sup>(1)</sup> - *Silvia Meroni*<sup>(4)</sup> - *Rita Ortolano*<sup>(1)</sup> - *Maria Carolina Salerno*<sup>(10)</sup> - *Salvatore Scommegna*<sup>(11)</sup> - *M. R. Stancampiano*<sup>(4)</sup> - *Graziamaria Ubertini*<sup>(3)</sup> - *Antonio Balsamo*<sup>(1)</sup>

*Dip. Salute Donna, Bambino e Malattie Urologiche, Centro Per Malattie Rare Endocrine (Carendo, Bo), Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia*<sup>(1)</sup> - *Unità di Medicina dell'Adolescenza, Divisione di Pediatria, Ospedale S. Chiara, Pisa e Ospedale di Empoli, Empoli, Pediatria, Pisa e Empoli, Italia*<sup>(2)</sup> - *Unità di Endocrinologia e Diabete, Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(3)</sup> - *Dipartimento di Pediatria, Unità di Endocrinologia, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(4)</sup> - *Dipartimento di Pediatria, Unità di Endocrinologia, Ospedale Bufalini, Cesena, Italia*<sup>(5)</sup> - *Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Empoli, Empoli, Italia*<sup>(6)</sup> - *Dipartimento di Scienze Mediche, Divisione di Endocrinologia Diabete e Metabolismo, Università di Torino, Torino, Italia*<sup>(7)</sup> - *Unità Laboratorio Genetica Medica, Università la Sapienza e Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma, Italia*<sup>(8)</sup> - *Unità di Pediatria e Adolescentologia, Università di Padova, Padova, Italia*<sup>(9)</sup> - *dip. di Scienze Mediche Traslazionali, Unità di Endocrinologia Pediatrica, Università di Napoli, Federico II, Napoli, Italia*<sup>(10)</sup> - *Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma, Italia*<sup>(11)</sup>

### OBIETTIVI

Funzionalità gonadica, statura adulta e co-morbidità a lungo termine di 25 maschi con mosaicismo 45,X/46,XY e sue varianti, reclutati all'interno di un protocollo di studio dell' "It-DSD Study Group" ([www.gruppodistudio-it-dsd.org/](http://www.gruppodistudio-it-dsd.org/)).

### METODI

Studio retrospettivo e multicentrico realizzato attraverso un apposito foglio elettronico. Inclusione di pazienti post-puberi che hanno raggiunto la statura adulta, o vicina ad essa ( 2 casi).

### RISULTATI

25 maschi arruolati da 9 centri italiani (età 23.3 anni, range 13.5-70). Alla diagnosi: il 36% (9/25) mostra il "classico" cariotipo periferico 45,X/46,XY o gonadico (2/25); il 64% anomalie strutturali o duplicazione del cromosoma Y; lo score di mascolinizzazione esterna (EMS) è in media 8 (2-12), 12 in sei pazienti (25%). Diciannove pazienti (78%) hanno iniziato lo sviluppo puberale spontaneamente; in 8 casi (32%) è stato necessario l'utilizzo di testosterone. Otto dei 17 casi non trattati (47%) hanno mostrato un declino della funzionalità testicolare. Quattordici pazienti (56%) sono stati trattati con ormone della crescita (GH, dose 20-40 mcg/kg/die), iniziato a 10.9 anni (6-13.9), per 5.6 anni (1.9-9). L'altezza finale risulta 155.8 cm (140-167.9 cm), delta FH-TH -2.7 SDS (da -1.2 a -4.8 SDS), senza differenza significativa fra i GH trattati (158.3 ± 1.487) e non (152.9 ± 2.895). Vi sono anomalie renali in cinque pazienti (20%), cardiopatia congenita in un caso (4%), neoplasia gonadica in un paziente (4%); in nessuno sono state evidenziate lesioni precancerose.

### CONCLUSIONI

La maggioranza dei 45,X/46,XY nati con genitali ambigui ed allevati come maschi inizia spontaneamente la pubertà, spesso, tuttavia, con progressione alterata. Tutti raggiungono una statura adulta ridotta e non sembrano beneficiare del GH, almeno alle dosi utilizzate. Molti mostrano anomalie renali e delle vie urinarie. La prevalenza di neoplasia gonadica in situ o di tumori sembra essere bassa, sebbene la valutazione istologica sia stata disponibile in pochi casi.

La struttura del It-DSD Study Group ha permesso di reclutare un numero considerevole di soggetti italiani 45,X/46XY; esso può rappresentare una base nazionale per studi di tipo collaborativo nel campo dello sviluppo sessuale e una opportunità, in collaborazione con le Società Scientifiche ufficiali, per lo sviluppo della rete europea ([www.endo-ern.eu](http://www.endo-ern.eu)).

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 140 - PREVALENZA DI ANTICORPI ANTI-IPOFISI NELLA SINDROME DI PRADER-WILLI: STUDIO TRASVERSALE

Silvana De Lucia <sup>(1)</sup> - Annamaria De Bellis <sup>(2)</sup> - Graziano Grugni <sup>(3)</sup> - Sabrina Maestrini <sup>(4)</sup> - Antonino Crinò <sup>(5)</sup>  
Maurizio Delvecchio <sup>(6)</sup>

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII/Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Bari, <sup>(1)</sup> - Unità di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli, <sup>(2)</sup> - Divisione di Auxologia, I.R.C.C.S. Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Verbania, <sup>(3)</sup> - Laboratorio di Biologia Molecolare, I.R.C.C.S. Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Verbania, <sup>(4)</sup> - Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, <sup>(5)</sup> - Unità di Pediatria generale e specialistica B. Trambusti, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, <sup>(6)</sup>

### OBIETTIVI

La presenza nel siero di anticorpi anti-ipofisi (APA) può aiutare a porre diagnosi di ipofisite linfocitaria (LYH), infiammazione primitiva della ghiandola ipofisaria ad eziopatogenesi autoimmunitaria che può indurre la perdita di funzione delle cellule endocrine, ed è correlata a vari gradi di disfunzione ipofisaria. In questo studio preliminare abbiamo valutato se nella sindrome di Prader-Willi (PWS), condizione multisistemica e geneticamente determinata, la cui patogenesi è in buona parte riconducibile all'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, ci sia una prevalenza di APA maggiore rispetto alla popolazione generale.

### METODI

Sono stati ammessi allo studio 55 pazienti con PWS (30 F, 25 M), di età  $31.0 \pm 8.8$  anni e BMI  $39.2 \pm 10.1$  kg/m<sup>2</sup>, di cui il 67% con delezione del cromosoma 15 ed il 33% con disomia uniparentale materna per lo stesso cromosoma (UPD15). I risultati sono stati confrontati con quelli di un gruppo controllo di 98 soggetti sani. Sono stati considerati positivi gli APA > 1/32.

### RISULTATI

Gli APA sono risultati positivi in 17 pazienti con PWS (30.9%), con una prevalenza superiore al gruppo di controllo (2%,  $p < 0.001$ ). Nei PWS la prevalenza di APA è risultata inferiore nei soggetti con delezione rispetto a quelli con UPD15 (20% vs 52.9%, rispettivamente;  $p = 0.016$ ), mentre non è stata riscontrata nessuna differenza tra maschi e femmine, né di età tra pazienti APA positivi e APA negativi.

### CONCLUSIONI

Dal nostro studio si evince una maggiore prevalenza di APA nei pazienti con PWS rispetto ai soggetti controllo, soprattutto nei soggetti conUPD15. La positività di tali anticorpi è stata associata in letteratura a vari gradi di disfunzione ipofisaria e, in particolare, sembrerebbe essere un marker specifico di coinvolgimento autoimmune ipofisario in bambini ed adulti con deficit di GH idiopatico. Queste evidenze suggerirebbero un possibile quadro di LYH anche nei pazienti PWS, che potrebbe contribuire alla patogenesi della carenza di ormone somatotropo. Ulteriori studi che contemplino il quadro neuroradiologico, l'assessment della funzione ipofisaria ed il dosaggio degli anticorpi anti-ipotalamo potrebbero fornire interessanti informazioni al riguardo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 141 - DEFICIT DI 17 $\beta$ -IDROSSISTEROIDO-DEIDROGENASI TIPO 3 (17 $\beta$ HSD3): REPORT ITALIANO MULTICENTRICO DEL "IT-DSD STUDY GROUP"

*Silvia Laura Carla Meroni*<sup>(1)</sup> - *Silvano Bertelloni*<sup>(2)</sup> - *Raffaella Di Mase*<sup>(3)</sup> - *Antonio Balsamo*<sup>(4)</sup> - *Lilia Baldazzi*<sup>(4)</sup>  
*Fulvia Baldinotti*<sup>(2)</sup> - *Mariacarla Salerno*<sup>(3)</sup> - *P. Marchese*<sup>(2)</sup> - *Marianna Rita Stancampiano*<sup>(1)</sup> - *C. Ungaro*<sup>(3)</sup>  
*Gianni Russo*<sup>(1)</sup>

*Centro di Endocrinologia dell'infanzia e dell'adolescenza, Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Unità di medicina dell'adolescenza, Ospedale Santa Chiara, Università di Pisa, Pisa, Italia*<sup>(2)</sup> - *Unità di pediatria, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia*<sup>(3)</sup> - *Unità di pediatria, Centro per patologie endocrine rare, Ospedale ed Università S. Orsola Malpighi, Bologna, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI E METODI

Analisi multicentrica retrospettiva per valutare storia clinica, quadro ormonale e genetico ed assegnazione del sesso in 11 pazienti con deficit di 17 $\beta$ HSD3, arruolati in un progetto di studio del "It-DSD Study Group".

### RISULTATI

La diagnosi è avvenuta in epoca pre-natale (discordanza cariotipo-fenotipo; 18%), infantile (ernia inguinale  $\pm$  clitoridomegalia; 55%) o puberale (virilizzazione; 27%). I dati ormonali (testosterone/androstenedione -T/A- basale o post stimolo con HCG) sono disponibili per 7 casi: in tutti, eccetto uno, il rapporto T/A è diagnostico (range 0.16-0.55, media 0.32). Nei pazienti puberi si osserva un rialzo di LH  $\pm$  FSH basali, indice di danno gonadico. Gli studi di imaging mostrano assenza di derivati mulleriani e presenza di testicoli addominali, inguinali o labiali. In tutti i soggetti alla nascita è stato assegnato il sesso femminile: in 9 pazienti il sesso è stato confermato alla diagnosi, per cui è stata effettuata la gonadectomia in epoca infantile/puberale; in 2 pazienti la valutazione psicologica è tuttora in atto. In 2 pazienti puberi è stata avviata terapia con LHRH-analogo per sopprimere la produzione androgenica e fornire tempo per la valutazione. L'istologia gonadica, disponibile per 4 soggetti, mostra normale tessuto testicolare in 3 casi e tumore dei cordoni sessuali in 1 caso. L'analisi molecolare è disponibile per 9 pazienti e ha confermato la diagnosi in tutti i casi, eccetto uno. In quest'ultimo caso ha evidenziato la mutazione IVS325+4 A>T in eterozigosi, nonostante una storia (virilizzazione puberale) e un rapporto T/A di 0.45 fortemente suggestivi.

### CONCLUSIONI

Il deficit di 17 $\beta$ HSD3 è raro, ma spesso misdiagnosticato per la similitudine del quadro clinico con altre forme di 46,XY DSD. Si può manifestare in diverse epoche della vita: il sospetto dovrebbe sorgere in soggetti fenotipicamente femmine con ernia inguinale  $\pm$  clitoridomegalia in età infantile o con virilizzazione in età puberale. Il crescente utilizzo della diagnostica pre-natale può facilitare la diagnosi precoce di una patologia che altrimenti può non rendersi manifesta fino all'adolescenza. Nella maggior parte dei pazienti il sospetto diagnostico può essere posto mediante calcolo del rapporto T/A e confermato con l'indagine genetica. Il sesso femminile è stato assegnato nella maggioranza dei casi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 145 - ALTA POSITIVITÀ AL TEST DI SCREENING PER DISORDINI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE IN ADOLESCENTI CON DIABETE TIPO 1 DELLA REGIONE MARCHE

*Lucia Ferrito* <sup>(1)</sup> - *Rosaria Gesuita* <sup>(2)</sup> - *Edlira Skrami* <sup>(2)</sup> - *Rosaria Gesuita* <sup>(2)</sup> - *Valentino Cherubini* <sup>(1)</sup>

*SOD Diabetologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidido "G. Salesi", Ancona, Italia* <sup>(1)</sup>

*Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare la prevalenza dei disordini del comportamento alimentare (DCA) in adolescenti con diabete della popolazione Marche e valutare l'associazione con le caratteristiche cliniche, metaboliche e socio-economiche.

### METODI

Nel periodo novembre 2015-maggio 2016 è stato condotto uno studio trasversale su adolescenti di età 11-20 anni con diabete tipo 1 (DT1) delle Marche, utilizzando i dati del registro regionale di patologia. Lo studio è stato approvato dal comitato etico delle Marche. Dopo firma del consenso informato, i ragazzi hanno completato il questionario DEPS-R, sono stati inoltre raccolti dati anagrafici, clinici, socio-economici e di laboratorio (HbA1c, trigliceridi, HDL, LDL). Il questionario DEPS-R è stato tradotto e validato in italiano. Un punteggio  $\geq 20$  al DEPS-R è stato definito come positivo allo screening. La prevalenza del DCA è stata valutata come stima puntuale e per intervallo al 95% utilizzando la distribuzione binomiale. L'associazione tra DCA, le caratteristiche cliniche, demografiche e socio-economiche è stata valutata attraverso l'analisi delle corrispondenze multiple (ACM) e l'analisi di regressione logistica multipla.

### RISULTATI

Complessivamente, sono stati valutati 163 adolescenti (tasso di risposta 74,4%). La prevalenza della positività al test DEPS-R era del 34,4% (I.C. 95% 27-42) sull'intero campione, 27% (I.C. 95% 17-38) e 42% (I.C. 95% 31-53) rispettivamente nei maschi e femmine. L'ACM ha individuato un'associazione tra DCA, eccesso di peso, alti livelli di LDL e di trigliceridi, alta HbA1c, scarsa attività fisica, omissione di insulina e del calcolo dei carboidrati, basso stato socio-economico e genere femminile. Inoltre, la probabilità di avere il DEPS  $\geq 20$  aumentava in maniera significativa di circa 63% per ogni aumento unitario di HbA1c, del 36% per ogni omissione di insulina e si riduceva significativamente di circa il 20% per ogni ora aggiuntiva di attività fisica settimanale. I ragazzi obesi e in sovrappeso hanno una probabilità superiore di oltre 6 volte di avere DEPS-R  $\geq 20$  rispetto ai normopeso o sottopeso.

### CONCLUSIONI

Questo studio mostra che nei ragazzi con DT1 i DCA sono frequenti in entrambi i generi e permette di individuare i fattori su cui agire per fare prevenzione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 146 - SCREENING NEONATALE PER L'IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA IN REGIONE LOMBARDIA: STUDIO RETROSPETTIVO DI DIECI ANNI DI ATTIVITÀ

*Silvia Laura Carla Meroni*<sup>(1)</sup> - *Carlo Corbetta*<sup>(2)</sup> - *Gianni Russo*<sup>(1)</sup>

*Centro di Endocrinologia dell'infanzia e dell'adolescenza, Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(1)</sup>  
*ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale dei Bambini Buzzi, Laboratorio di Riferimento regionale per lo Screening neonatale, Milano, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI E METODI

Studio osservazionale e retrospettivo per valutare incidenza, modalità di diagnosi e quadro ormonale dei pazienti affetti dalla forma classica di iperplasia surrenalica congenita (ISC) da deficit di 21-idrossilasi (21OHD), diagnosticati in regione Lombardia nel periodo ottobre 2005 – dicembre 2015 dopo l'introduzione dello screening neonatale (SN).

### RISULTATI

Sono stati sottoposti a SN 981.674 neonati e sono stati individuati 71 neonati affetti; ne deriva un'incidenza pari a 1: 13.826 con un tasso di 6,9 nuovi casi per anno e un uguale rapporto maschi/femmine. Nella nostra casistica 2/3 dei pazienti (63,6% su 55 pazienti considerati) ha effettivamente beneficiato dello SN. Nel restante 36,4% dei casi la patologia è stata sospettata clinicamente per il riscontro di virilizzazione dei genitali esterni oppure è stata diagnosticata in epoca pre-natale per la presenza di un caso indice in famiglia. Escludendo questi ultimi, è interessante notare come (a) in nessun maschio la patologia sia stata sospettata clinicamente, (b) in una parte dei neonati di sesso femminile il quadro malformativo genitale non sia stato riconosciuto alla nascita e (c) il grado di virilizzazione dei genitali esterni possa essere così grave da essere assegnato erroneamente il sesso maschile. I livelli di 17OHP da spot sono correlati alla gravità della patologia, seppur con possibili sovrapposizioni tra le diverse forme cliniche. In caso quindi di valori marcatamente elevati, essendo quasi certo il sospetto di malattia, occorre provvedere tempestivamente alla segnalazione del caso e all'invio al centro di riferimento per la conferma diagnostica. Nel tempo si è osservato un progressivo miglioramento del valore predittivo positivo (VPP), derivante dall'introduzione di soglie di richiamo differenziate per il peso neonatale e dalla ridefinizione delle soglie di positività in base all'esperienza acquisita. Nel 2015 il VPP è stato pari al 1,35%.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma l'utilità dello SN per l'identificazione precoce di una patologia congenita, per la quale un intervento tempestivo permette di eliminare o ridurre mortalità, morbilità e disabilità a essa associate. Sicuramente occorre proseguire nel miglioramento dei protocolli attualmente vigenti, con lo scopo di ottenere una riduzione dei casi falsamente positivi e un ulteriore miglioramento del rapporto costo/beneficio.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 147 - ANALISI DEI LIVELLI DI LIGHT IN BAMBINI ED ADOLESCENTI OBESI

Giacomina Brunetti <sup>(1)</sup> - Paola Suavo Bulzis <sup>(2)</sup> - Laura Piacente <sup>(2)</sup> - Gabriella Aceto <sup>(2)</sup> - Silvia Colucci <sup>(1)</sup>  
Maria Grano <sup>(3)</sup> - Maria Felicia Faienza <sup>(4)</sup>

*Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Sezione di Anatomia e Istologia Umana, Bari, Italia <sup>(1)</sup> - Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Pediatria, Bari, Italia <sup>(2)</sup> - Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organi, Bari, Italia <sup>(3)</sup> - Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Sezione di Anatomia e Istologia Umana, Università degli Studi di Bari "A. Moro, Bari, Italia <sup>(4)</sup>*

### OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è stato di analizzare il ruolo di LIGHT (lymphotoxin-like inducible protein that competes with glycoprotein D for herpesvirus entry on T cells) nell'alterata mineralizzazione ossea associata ad obesità. LIGHT è una citochina appartenente alla famiglia del TNF, espressa dalle cellule del sistema immunitario, che ha un ruolo nella adipogenesi e nell'osteoclastogenesi.

### METODI

I livelli di LIGHT sono stati misurati nel siero di 30 bambini obesi (età media  $10.8 \pm 2.56$  anni) e 30 controlli paragonabili per sesso e per età. La sua espressione è stata valutata mediante citofluorimetria nelle cellule circolanti dei pazienti e dei controlli. Le cellule periferiche monucleate sono state messe in coltura in presenza/assenza di anticorpo neutralizzante anti-LIGHT. Gli osteoclasti maturi multinucleati sono stati identificati come cellule TRAP+. Lo stato di mineralizzazione ossea è stato valutato mediante la ultrasonografia quantitativa (QUS), attraverso la misurazione di BTT-Z score e Ad-Sos-Z-score.

### RISULTATI

Sono stati misurati livelli sierici di LIGHT più elevati nei bambini obesi rispetto ai controlli ( $520 \pm 265$  ng/ml vs  $240 \pm 156$ ,  $p < 0.01$  ng/ml). Negli stessi soggetti abbiamo riscontrato un'elevata espressione di LIGHT da parte dei monociti. Nelle colture cellulari si è osservata la formazione spontanea di osteoclasti, senza l'aggiunta di fattori di crescita esogeni. Inoltre, tale osteoclastogenesi spontanea è stata inibita in vitro dall'aggiunta di anticorpo neutralizzante anti-LIGHT. I bambini obesi hanno mostrato una riduzione dei parametri della QUS rispetto ai controlli ( $P < 0.01$ ). È stato dimostrato che BTT-Z-score correla inversamente con i livelli sierici di LIGHT ( $r = -0.750$ ;  $P = 0.03$ ).

### CONCLUSIONI

LIGHT potrebbe rappresentare una molecola chiave che mette in relazione infiammazione, tessuto adiposo e metabolismo osseo nei bambini obesi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 155 - UTILIZZO DI UN TEST DI SCREENING PER I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE IN UNA POPOLAZIONE DI ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 1 - ANALISI PRELIMINARE DEI DATI

Sara Giorda <sup>(1)</sup> -  Davide Tinti  <sup>(1)</sup> - Giovanna Ignaccolo <sup>(1)</sup> - Elisa Gioia <sup>(1)</sup> - Carlo Ripoli <sup>(2)</sup> - Ivana Rabbone <sup>(1)</sup>

SSD Endocrinologia Pediatrica, OIRM - Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia <sup>(1)</sup>  
Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari, Cagliari, Italia <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare la prevalenza di soggetti potenzialmente affetti da disturbi del comportamento alimentare (DCA) tra adolescenti con diabete di tipo 1 (DMT1). Come obiettivi secondari valutare la correlazione con i parametri biometrici, i fattori di rischio metabolici e la terapia utilizzata.

### METODI

150 adolescenti (età 14-18 anni) affetti da DMT1 seguiti dal Centro di Diabetologia Pediatrica afferente alla Città della Salute e della Scienza di Torino sono stati sottoposti alla compilazione del questionario EAT-26 durante le normali visite di routine. Contestualmente sono stati raccolti i dati clinici (genere, età e durata di malattia, peso, altezza, circonferenza vita e fianchi, pressione, stadio puberale), i valori di HbA1c, la terapia utilizzata (multi-iniettiva o con pompa, uso del sensore, esecuzione del calcolo dei carboidrati), le comorbidità presenti e le eventuali complicanze legate al diabete.

### RISULTATI

Presentiamo i dati preliminari relativi a 80 pazienti arruolati nello studio. Rapporto M:F (1.22 : 1), età media 16 anni (dati espressi in 1°-3° quartile: 15-16.6 anni), BMI 22.2 (19.6-24.3), HbA1c 7.8% (7.1-8.5), EAT-26 5 (3-9). Il 31.3% usava il microinfusore, il 17.5% usava il sensore, e il 61.3% usava il calcolo dei carboidrati per gestire la propria terapia insulinica. Il 7.5% risultava affetto da tiroidite, mentre il 2.5% era celiaco. Il livello di colesterolo totale era 167 mg/dL (146-197), HDL 62 mg/dL (50-71), TAG 58 mg/dL (44-73). L'1,18% presentava qualche grado di retinopatia, mentre il 5% presentava micro-albuminuria.

La prevalenza di pazienti con valore di EAT-26 maggiore o uguale a 20 era di 4 (pari al 5%). Nessun rischio relativo (RR) è stato riscontrato rispetto ai dati raccolti. Non sono state osservate correlazioni significative con le variabili continue in esame; è stata evidenziata una modesta correlazione con CV e CF (P-pearson 0,526 e 0,538 rispettivamente).

### CONCLUSIONI

Dall'analisi preliminare il 5% degli adolescenti affetti da DMT1 è risultato a rischio per DCA. Nessun parametro clinico o metabolico è stato correlato con tale condizione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 156 - MALFUNZIONAMENTI DELLA POMPA PER INFUSIONE INSULINICA SOTTOCUTANEA CONTINUA: RACCOMANDAZIONI PER RIDURRE L'IMPATTO CLINICO IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE TIPO 1

*Ivana Rabbone*<sup>(1)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(2)</sup> - *Valentino Cherubini*<sup>(3)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(4)</sup> - *Marco Marigliano*<sup>(5)</sup> - *Fortunato Lombardo*<sup>(6)</sup> - *Andrea Scaramuzza*<sup>(7)</sup> - *Riccardo Schiaffini*<sup>(8)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(9)</sup> - *M. Scardapane*<sup>(10)</sup> - *Antonio Nicolucci*<sup>(10)</sup> - *Riccardo Bonfanti*<sup>(11)</sup>

*SSD Endocrinologia Pediatrica, OIRM – Città della Salute e della Scienza Torino, Torino, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia*<sup>(2)</sup> - *Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, AOU Ospedale Salesi, Ancona, Italia*<sup>(3)</sup> - *Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica “G.Stoppoloni, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia*<sup>(4)</sup> - *Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università di Verona, Verona, Italia*<sup>(5)</sup> - *Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Messina, Messina, Italia*<sup>(6)</sup> - *Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Cremona, Cremona, Italia*<sup>(7)</sup> - *Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(8)</sup> - *Centro di Diabetologia Pediatrica, Ospedale Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(9)</sup> - *Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Coresearch, Pescara, Italia*<sup>(10)</sup> - *Istituto Scientifico HSR, Università Vita Salute, Milano, Italia*<sup>(11)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare la prevalenza degli episodi di malfunzionamento delle pompe e dei relativi set d'infusione nel corso dell'anno solare 2014 in un'ampia coorte di bambini e adolescenti con diabete tipo 1 (DMT1) in terapia insulinica sottocutanea continua (CSII).

### METODI

Sono stati raccolti e analizzati i dati relativi ai malfunzionamenti di pompa, del set infusionale, ai problemi del sito di infusione e ai fattori più frequentemente associati (tipo di pompa, di set d'infusione e di cannula, tipo di insulina utilizzata, numero di giorni di utilizzo del catetere) di 1046 bambini e adolescenti con DMT1 (50% M, età media 12.2±4.1 anni, durata di malattia 6.7±3.6 anni, durata di utilizzo di CSII 3.3±2.2 anni), seguiti prospettivamente per un anno in 25 centri diabetologici afferenti al GDS Diabete della SIEDP.

### RISULTATI

Nel 2014 è stato registrato un tasso medio di 4,5 malfunzionamenti/persona/anno fra quelli indagati (iperglicemia risoltasi con cambio del set infusionale 8,4 persona/anno; bolle 7; inginocchiamento 2,8; sanguinamento 2,4; dislocazione del set 2; blocco erogazione 2; fuoriuscita di insulina 1,9; lipoipertrofia 1,8; infezione 0,3). Non sono state riscontrate associazioni significative fra il tipo di malfunzionamento e il tipo di pompa, tipo di insulina, tipo di cannula, frequenza del cambio di set. L'analisi multivariata volta a valutare l'associazione fra malfunzionamento ed emoglobina glicosilata del 2014 ha evidenziato una significativa associazione con le lipoipertrofie ( $p < 0,0028$ ). Suddividendo la popolazione per classi di età (< 6, 6-11, > 11 anni), è stata riscontrata una maggiore frequenza di bolle, iperglicemie e lipoipertrofie nei bambini più piccoli, mentre i più grandi hanno presentato un maggiore tasso di fuoriuscita di insulina e blocco erogazione. L'insulina aspart è risultata associata ad un ridotto rischio di bolle e iperglicemie, mentre la glulisina ad un maggior rischio di lipoipertrofia e blocco erogazione. L'uso dell'agocannula obliqua è risultato associato a ridotto rischio di tutti i malfunzionamenti tranne un aumentato rischio infettivo.

### CONCLUSIONI

I malfunzionamenti di pompa sono ancora un fenomeno comune. Solo la lipoipertrofia si associa ad un peggioramento del controllo metabolico. Differenziare l'approccio educativo sull'utilizzo della terapia CSII a seconda dell'età del paziente può ridurre il rischio di malfunzionamenti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 157 - USO DEL TESTOSTERONE GEL IN COMPARAZIONE ALLA FORMULAZIONE INTRAMUSCOLO PER L'INDUZIONE DELLA PUBERTÀ IN MASCHI CON RITARDO COSTITUZIONALE DI CRESCITA E PUBERTÀ: STUDIO PILOTA

Giulia Papucci - Laura Chioma - Danilo Fintini - Marco Cappa

UOC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

### OBIETTIVI

Il ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP) rappresenta la causa più frequente di ritardo puberale nei maschi; esso può essere considerato come un'estremo del normale spettro dell'attivazione puberale e la sua diagnosi rimane di esclusione. Il trattamento del RCCP comprende la semplice osservazione oppure un'induzione della pubertà mediante bassi dosi di testosterone intramuscolo (IMMT). Il testosterone gel transdermico (TTG) viene frequentemente utilizzato come terapia sostitutiva in adulti con ipogonadismo, tuttavia non ci sono dati sull'utilizzo di esso nel RCCP. Lo scopo del nostro studio preliminare consiste nel valutare l'uso del TTG per l'induzione della pubertà in adolescenti con RCCP, comparandolo al trattamento tradizionale con IMTT.

### METODI

Sono stati arruolati 75 adolescenti con diagnosi di RCCP presso la UOC di Endocrinologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù tra il 2010 e il 2016, divisi in 3 gruppi omogenei per età e parametri auxologici: gruppo IMTT (N=25) trattati con testosterone enantato i.m. 50 mg ogni 4 settimane per 3 mesi; gruppo TTG (N=26) trattati con testosterone gel transdermico 2% 10 mg al giorno per tre mesi, e infine gruppo di controllo CNT (N=22) con sola osservazione clinica. Tutti i soggetti sono stati osservati al tempo 0 e dopo 6 mesi.

### RISULTATI

La velocità di crescita (HV) e relativa SDS erano significativamente superiori dopo 6 mesi in entrambi i gruppi trattati (IMTT e TTG) rispetto ai controlli ( $9,4 \pm 2,5$  e  $9,2 \pm 2,5$  vs  $6,6 \pm 1,5$  rispettivamente,  $p < 0,001$ ). Invece, nel gruppo CNT è stato registrato un incremento statisticamente significativo del volume testicolare rispetto ai gruppi trattati ( $10,6 \pm 3,7$  vs  $6,9 \pm 3,1$  e  $6,7 \pm 2,3$  rispettivamente,  $p < 0,05$ ). Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi IMTT e TTG.

### CONCLUSIONI

A nostra conoscenza questo è il primo studio osservazionale che indaghi il ruolo del TTG nell'induzione della pubertà in una popolazione di maschi con RCCP rispetto al trattamento tradizionale. Nonostante la ridotta dimensione del campione, i nostri dati preliminari hanno dimostrato la medesima efficacia del trattamento con testosterone gel nell'indurre lo *sprint* staturale con un rapido incremento della HV rispetto al trattamento convenzionale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 165 - ADIPOSITY REBOUND IN UNA COORTE DI BAMBINI CON IPO- TIROIDISMO CONGENITO PERMANENTE

*Elena Poggi - Marta Marchi - Lucia Martino - Katia Perri - Roberto Gastaldi - Mohamad Maghnie*

*Istituto Giannina Gaslini, Università degli studi di Genova, Genova, Italia*

### OBIETTIVI

Scopo nel nostro studio è valutare l'età di comparsa dell' Adiposity Rebound (AR) in una coorte di bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC).

### METODI

Abbiamo arruolato 64 bambini affetti da IC permanente (M 25), nati tra il 1999 ed il 2009, riconfermati all'età di 3 anni in caso di tiroide in sede (TIS).

### RISULTATI

La diagnosi è stata posta ad un'età media di 18,5±9,4 giorni, con TSH 343,5±279,0  $\mu$ U/ml, fT4 6,43±4,1 pg/ml; a tutti è stata avviata levotiroxina (dose media 9±2,5  $\mu$ g/kg/die). Quaranta pazienti (62,5%) presentavano disgenesia tiroidea, 24 pazienti (37,5%) TIS. Il 54,7% dei bambini aveva familiarità positiva per patologie tiroidee, il peso medio alla nascita era di 3220±/-660 g, con un'età gestazionale media di 39±/-2,5 settimane, 4 bambini erano SGA. Abbiamo calcolato l'AR: età media 4±1,72 anni con AR dopo i 5 anni nel 25% (16 bambini) e AR prima dei 5 anni (early AR, EAR) nel 75% (48 bambini). Al momento dell'AR il valore di BMI era 15,76±1,54 kg/m<sup>2</sup>, sds BMI -0,12±1,24, TSH 7,34±11,6  $\mu$ U/ml, fT4 15,23±2,6 pg/ml, dose di levotiroxina 5,24  $\mu$ g/kg/die. Abbiamo raccolto i parametri auxologici ed i dati di laboratorio all'età di 7 anni: BMI 1,2±2,25 kg/m<sup>2</sup>; sds BMI 1,22±1,38; fT4 medio 14,43±2,36 pg/ml; TSH 7,18±8,72  $\mu$ U/ml; levotiroxina kg/die 2,27±0,84  $\mu$ g/kg/die. Abbiamo quindi suddiviso i pazienti in due gruppi, obesi vs normopeso a 7 anni, secondo i centili di Rolland-Cachera: 16 bambini (25%) avevano un BMI >97° centile, 48 (75%) erano normopeso. Solo 4 bambini obesi (25%) presentavano AR nella norma, vs 75% con EAR (12); tra i bambini con EAR abbiamo identificato che il 56% presentava un very EAR (AR prima di 3,5 anni). Tra i pazienti normopeso 12 bambini (25%) hanno presentato AR nella norma, mentre il 75% (36 bambini) ha presentato EAR, tra questi ultimi il 29% ha presentato very EAR.

### CONCLUSIONI

La nostra casistica ha evidenziato che il 75% dei bambini con IC presenta EAR ed il 25% dei nostri pazienti risultava obeso all'età di 7 anni. Abbiamo riscontrato che i pazienti obesi presentavano in maggior frequenza un very EAR rispetto ai normopeso (56% vs 29%)

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 169 - NUOVI PREDITTORI E PREVALENZA DELLA OBESITÀ IN SOGGETTI OBESI METABOLICAMENTE SANI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

*Nella Polidori - Marika Bagordo - Stefania De Marco - Cosimo Giannini - Francesco Chiarelli - Angelika Mohn*

*Università "G. D'Annunzio", Chieti, Clinica Pediatrica, Chieti, Italia*

### OBIETTIVI

I soggetti obesi metabolicamente sani (MHO) rappresentano una parte della popolazione pediatrica che, nonostante i valori elevati di body mass index (BMI), non presentano alterazioni metaboliche. Fino ad ora, non ci sono criteri unici per definire i MHO, soprattutto nella popolazione pediatrica. Proporre una nuova definizione per il gruppo di MHO e valutare la prevalenza di MHO in campioni di bambini obesi.

### METODI

Sono stati raccolti dati clinici e biochimici da 312 bambini obesi (133 maschi, 155 prepuberi; età media ( $\pm$ SD):  $10.7 \pm 3.0$  anni; BMI-SDS:  $2.2 \pm 0.4$ ). La definizione di MHO include la presenza di almeno 3 dei seguenti criteri: pressione arteriosa sistolica (SBP) e/o diastolica (DBP)  $< 2$ SDS; rapporto trigliceridi/colesterolo HDL (Tg/HDL)  $< 2.27$ ; HOMA-IR  $< 2.03$  per prepuberi e  $< 1.97$  per puberi; ALT  $< 40$  U/L per maschi e  $< 35$  U/L per femmine.

### RISULTATI

186 (59.6%) bambini soddisfacevano la definizione di MHO e 126 (40.4%) erano classificati come obesi metabolicamente non sani. I bambini MHO erano più giovani, avevano un più basso BMI-SDS così come un migliore profilo cardio-metabolico, con un più basso rapporto Tg/HDL e più bassi livelli di glicemia a digiuno, HOMA-IR e alanina aminotransferasi (ALT).

VARIABILI	MHO (186, 59.6%)	MUO (126, 40.4%)	P
Età (anni)	$10.3 \pm 3.0$	$11.2 \pm 2.8$	<b>0.02</b>
BMI-SDS	$2.2 \pm 0.3$	$2.4 \pm 0.4$	<b>&lt;0.001</b>
SBP-SDS	$0.9 \pm 1.0$	$0.8 \pm 0.8$	0.29
DBP-SDS	$0.6 \pm 0.7$	$0.6 \pm 0.6$	0.90
Tg/HDL	1.5 [1.1-2.0]	2.5 [1.9-3.7]	<b>&lt;0.001</b>
Glicemia a digiuno (mg/dL)	$89.8 \pm 9.57$	$92.3 \pm 8.70$	<b>0.02</b>
HOMA-IR	2.7 [1.7-3.9]	4.34 [3.1-6.6]	<b>&lt;0.001</b>
ALT (U/L)	$27.8 \pm 6.7$	$39.9 \pm 20.7$	<b>&lt;0.001</b>

### CONCLUSIONI

Questo studio ha evidenziato una elevata prevalenza di soggetti MHO che, pur essendo obesi, non hanno ancora sviluppato una alterata funzionalità cardio-metabolica, sottolineando l'importanza di identificare criteri univoci per diagnosi di MHO, in modo che possano essere utilizzati per guidare decisioni cliniche sul trattamento d'urgenza e sull'intensità delle cure.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 173 - EFFICACIA DI UN TRATTAMENTO CON BIFIDOBACTERIUM BREVE B632 E BIFIDOBACTERIUM BREVE BR03 SULLA RISPOSTA GLICO-INSULINEMICA DOPO OGTT NELL'OBESITÀ PEDIATRICA: STUDIO CROSS-OVER RCT IN DOPPIO CIECO

*Flavia Prodam*<sup>(1)</sup> - *Francesca Archero*<sup>(2)</sup> - *Irene Aloisio*<sup>(3)</sup> - *Arianna Solito*<sup>(2)</sup> - *Roberta Ricotti*<sup>(2)</sup> - *Enza Giglione*<sup>(2)</sup>  
*Nicole Bozzi Cionci*<sup>(3)</sup> - *Simonetta Bellone*<sup>(2)</sup> - *Diana Di Gioia*<sup>(3)</sup> - *Gianni Bona*<sup>(2)</sup>

*Divisione di Pediatria, Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(1)</sup> - *Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(2)</sup> - *Microbiologia, Dipartimento di Scienze Agricole, Università di Bologna, Bologna, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Studi dimostrano come soggetti normopeso ed in sovrappeso presentino una diversa composizione del microbiota intestinale. Pochi studi sono stati condotti nell'uomo, soprattutto in età pediatrica, atti a valutare come la manipolazione del microbiota intestinale con l'utilizzo dei probiotici possa modificare le comorbidità associate all'obesità. Scopo dello studio è stato chiarire se *Bifidobacterium (B.) breve B632* e *B. breve B03* siano in grado di ripristinare l'omeostasi metabolica riducendo l'infiammazione cronica in bambini obesi.

### METODI

RCT cross-over in doppio cieco su 100 bambini ed adolescenti obesi (6-18 anni) con insulino-resistenza. Ai soggetti, sottoposti a dieta, è stato somministrato *B. breve B632* e *B. breve B03* ( $3 \times 10^8$  UFC - Neobifi®; Probiotal SpA) o placebo, in una volta al giorno per 8 settimane con un periodo di wash-out di 4 settimane (T0-T4). Sono stati indagati dati clinici, biochimici (con OGTT) e campioni fecali. Il lavoro è stato finanziato da Nutricia Foundation Grants (2015, 2016).

### RISULTATI

I risultati preliminari sono ottenuti dalla prima fase dello studio cross-over (T0-T1). Al T1, dopo le prime 8 settimane di trattamento, i soggetti trattati (TRT) avevano minore rapporto vita/altezza ( $p < 0.05$ ), insulinemia a digiuno ( $p < 0.03$ ), HOMA-IR ( $p < 0.03$ ), e maggiore ISI ( $p < 0.04$ ) ed indice QUICKI ( $p < 0.02$ ) rispetto al gruppo placebo (PLC). BMI SDS ( $p = 0.08$ ), AST ( $p = 0.06$ ) ed ALT ( $p = 0.08$ ) risultavano elevate, al limite della significatività, nel gruppo PLC rispetto ai soggetti TRT. Nessuna differenza è stata invece rilevata nelle popolazioni microbiche fecali selezionate. Inoltre, circonferenza vita ( $p < 0.0001$ ), pressione arteriosa diastolica ( $p < 0.007$ ), AST ( $p < 0.02$ ), HOMA-IR ( $p < 0.0001$ ), livelli di glucosio a 120 min dopo OGTT ( $p < 0.01$ ) ed IL6 ( $p < 0.02$ ) erano diminuiti, mentre gli indici QUICKI ( $p < 0.0001$ ) ed ISI ( $p < 0.006$ ) e disposition index ( $p < 0.0001$ ) erano aumentati nel gruppo TRT dal T0 al T1. I dosaggi di NGS e SCFA sui campioni fecali sono tuttora in corso.

### CONCLUSIONI

Il trattamento con *B. breve B632* e *B. breve B03* potrebbe ridurre l'infiammazione e migliorare il metabolismo glicidico. Pertanto, la conferma di tali dati al termine delle analisi, potrebbe avere un impatto determinante sulle strategie di cura per l'obesità pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 182 - IPERTENSIONE IN BAMBINI ED ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 1: ALTA PREVALENZA IDENTIFICATA TRAMITE L'UTILIZZO DEL MONITORAGGIO PRESSORIO AMBULATORIALE

*Barbara Predieri - Patrizia Bruzzi - Gabriella Berardi - Chiara Cattelani - Francesco Leo - Silvia Mazzoni  
Francesca Roncuzzi - Simona F. Madeo - Lorenzo Iughetti*

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto,  
Modena, Italia*

### OBIETTIVI

L'ipertensione nei bambini ed adolescenti con diabete di tipo 1 (DM1) è associata ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari in età adulta. Il monitoraggio pressorio ambulatoriale (24h-ABPM) consente la registrazione dei valori pressori per 24 ore in un ambiente non medico; tuttavia, i dati sulla sua utilità in età evolutiva sono ancora controversi. Gli obiettivi di questo studio sono stati quelli di confrontare la prevalenza di ipertensione utilizzando sia il metodo oscillometrico tradizionale sia il 24h-ABPM ovvero di valutare l'utilità del 24h-ABPM nella diagnosi precoce di ipertensione al fine di iniziare un trattamento precoce.

### METODI

Sono stati reclutati 40 bambini ed adolescenti (52.5% maschi) con DM1 (13.6±2.56 anni; durata DM1 >1 anno) e raccolti dati antropometrici, metabolici (HbA1c, assetto lipidico, funzionalità renale) e pressione arteriosa (sfigmomanometro oscillometrico e 24h-ABPM). L'ipertensione è stata definita come: A) pressione arteriosa sistolica (SBP) superiore al 95° percentile per età, sesso e percentile di altezza con sfigmomanometro oscillometrico; B) SBP superiore al 95° percentile per un tempo >25% con 24h-ABPM.

### RISULTATI

Utilizzando lo sfigmomanometro oscillometrico durante la visita clinica, sono risultati ipertesi 9 pazienti su 40 (22.5%) mentre, tramite 24h-ABPM, la prevalenza di ipertensione è risultata significativamente maggiore (57.5%;  $\chi^2=8.58$ ,  $p=0.003$ ). I pazienti risultati ipertesi con 24h-ABPM avevano una durata di DM1 più lunga rispetto ai normotesi (8.04±3.22 vs. 5.76±1.85 anni, rispettivamente,  $p=0.013$ ). Utilizzando le curve ROC abbiamo identificato i 6.5 anni dall'esordio del DM1 come *cut-off* predittivo di carico SBP >25% (AUC 0.716). L'analisi multivariata ha permesso di identificare la durata della malattia ( $\beta=0.49$ , SE 0.17,  $p=0.006$ ) ed il z-score BMI ( $\beta=0.41$ , SE 0.20,  $p=0.049$ ) come principali fattori predittivi per il carico di SBP >95° percentile. I nostri dati non hanno supportato una relazione tra ipertensione, controllo metabolico, profilo lipidico ed indici di funzionalità renale.

### CONCLUSIONI

24h-ABPM ha permesso di identificare una maggiore prevalenza di ipertensione e potrebbe essere introdotta nella comune pratica clinica a distanza di 6 anni dall'esordio del DM1. 24h-ABPM può essere considerato uno strumento utile per identificare precocemente i soggetti con ipertensione che possono beneficiare di un trattamento precoce per prevenire le complicanze renali e cardiovascolari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 188 - MUTAZIONI DEL GENE NR5A1: CARATTERISTICHE CLINICHE, ENDOCRINOLOGICHE E GENETICHE. UN SONDAGGIO DELL' ITALIAN DSD STUDY GROUP

*Pietro Marchese*<sup>(1)</sup> - *Silvano Bertelloni*<sup>(1)</sup> - *Fulvia Baldinotti*<sup>(2)</sup> - *Antonio Balsamo*<sup>(3)</sup> - *Federica Baronio*<sup>(3)</sup> - *Rita Ortolano*<sup>(3)</sup> - *Lilia Baldazzi*<sup>(4)</sup> - *Silvia Majore*<sup>(5)</sup> - *Salvatore Scommegna*<sup>(5)</sup> - *Giacinto Marrocco*<sup>(5)</sup> - *Anna Maria Rapone*<sup>(5)</sup> - *Paola Grammatico*<sup>(5)</sup> - *Emilio Merlini*<sup>(6)</sup> - *Silvia Einaudi*<sup>(7)</sup> - *Daniele Tessaris*<sup>(7)</sup> - *Mariacarla Salerno*<sup>(8)</sup> - *Carla Ungaro*<sup>(8)</sup> - *Nella Augusta Greggio*<sup>(9)</sup> - *Joaquin Gutierrez-de-rubalcava*<sup>(9)</sup> - *Gianni Russo*<sup>(10)</sup> - *Marianna Rita Stancampiano*<sup>(10)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(11)</sup> - *Mario Giuffrè*<sup>(11)</sup>

*AOUP, UO Pediatria Universitaria, Pisa*<sup>(1)</sup> - *AOUP, Laboratorio Genetica Molecolare, Pisa*<sup>(2)</sup> - *UO Pediatria, Università di Bologna, Bologna*<sup>(3)</sup> - *Laboratorio di Genetica Molecolare, Università di Bologna, Bologna*<sup>(4)</sup> - *Ambulatorio Disordini Differenziazione Sessuale, Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma*<sup>(5)</sup> - *Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Torino*<sup>(6)</sup> - *Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Torino*<sup>(7)</sup> - *Endocrinologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli*<sup>(8)</sup> - *Endocrinologia Pediatrica, Università di Padova, Padova*<sup>(9)</sup> - *Endocrinologia Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Milano*<sup>(10)</sup> - *Dipartimento di Scienze per la promozione della Salute e Materno infantile, Università di Palermo, Palermo*<sup>(11)</sup>

### OBIETTIVO

Le mutazioni del gene *NR5A1* (recettore nucleare sottofamiglia 5 gruppo A membro 1) sono cause emergenti dei disordini del differenziamento sessuale con cariotipo 46,XY (46,XY DSD). Sono state valutate le caratteristiche cliniche, endocrine e genetiche di una coorte di pazienti italiani con 46,XY DSD e mutazioni di *NR5A1*.

### PAZIENTI E METODI

Studio retrospettivo multicentrico condotto all'interno del Gruppo di Studio Italiano dei DSD (It-DSD). Sono stati inclusi unicamente pazienti con 46,XY DSD e diagnosi di mutazioni di *NR5A1*.

### RISULTATI

Sono stati reclutati 23 minori seguiti in 7 centri. Alla diagnosi, l'età media è stata 2.9 anni (*range* 0.1 – 22.3 anni). Alla prima osservazione, il fenotipo variava da femminile con clitoridomegalia e/o ernia inguinale contenente gonadi, a maschile con micropene (Prader medio 2.5). L'ipotesi di mutazione *NR5A1* è stata la prima diagnosi solo in un caso. Alla nascita è stato assegnato il sesso femminile in 15 casi (65%), mentre quello maschile in 7 bambini (30%). In un caso, il sesso alla nascita non è stato assegnato. In 3 casi, è stata effettuata una ri-attribuzione di sesso anagrafico (2 femmine → maschio; 1 maschio → femmina); al neonato senza assegnazione di sesso, è stato attribuito il sesso femminile. La gonadectomia è stata effettuata in 12 ragazze. L'analisi genetica ha messo in evidenza mutazioni in eterozigosi di *NR5A1* in 22 soggetti. Un'insufficienza surrenalica è stata rilevata nella sola paziente con mutazione in omozigosi. La madre di una ragazza con mutazione in eterozigosi ha presentato insufficienza ovarica prematura.

### CONCLUSIONI

Nella maggioranza dei casi italiani con 46,XY DSD da mutazione di *NR5A1* è stato assegnato un sesso femminile. L'ipotesi diagnostica iniziale è risultata errata nella maggioranza, suggerendo che prima dell'assegnazione di sesso dovrebbero essere effettuate adeguate indagini endocrinologiche e genetiche per poter formulare una corretta diagnosi. Questa ampia casistica di pazienti con mutazioni di *NR5A1* raccolta all'interno dell'It-DSD ha permesso di meglio definire lo spettro clinico e genetico di questo raro 46,XY DSD. Il Gruppo di Studio It-DSD può rappresentare un modello per ulteriori studi collaborativi nell'ambito dei disturbi del differenziamento sessuale in collaborazione con le Società scientifiche di riferimento.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 190 - ESPRESSIONE DEL RECETTORE PER L'IGF1 (IGF1-R) E PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO IN BAMBINI OBESI CON NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Valentina Pampanini <sup>(1)</sup> - Annalisa Deodati <sup>(2)</sup> - Elena Inzaghi <sup>(3)</sup> - Cristiano De Stefanis <sup>(4)</sup> - Anna Alisi <sup>(4)</sup>  
Valerio Nobili <sup>(4)</sup> - Stefano Cianfarani <sup>(5)</sup>

Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital, Dept of Women's and Children's Health / Pediatric Endocrinology Unit, Stoccolma, Svezia <sup>(1)</sup> - Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", DPUO-UOC di Endocrinologia Pediatrica-Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma, Italia <sup>(2)</sup> - Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", DPUO-Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma, Italia <sup>(3)</sup> - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", UOC di Malattie Epatometaboliche, Roma, Italia <sup>(4)</sup> - Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", DPUO-UOC di Endocrinologia Pediatrica-Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma, Italia <sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia correlata all'obesità e costituisce attualmente la causa più comune di malattia epatica cronica dell'infanzia. Diversi studi suggeriscono un ruolo dell'asse GH-IGF-1 nella progressione della NAFLD. Studi in vitro e su tessuto epatico umano hanno dimostrato che l'IGF-1 agisce come mitogeno sulle cellule epatiche stellate e ne stimola la sintesi di collagene. In uno studio precedente, abbiamo dimostrato un'associazione inversa tra l'IGF-1 circolante e la severità della NAFLD, definita tramite esame istologico, in un gruppo di bambini e adolescenti obesi. Nel presente studio abbiamo analizzato l'espressione epatica di IGF-1 ed IGF-1 recettore (IGF-1R) nello stesso gruppo di pazienti in relazione alle caratteristiche istologiche di NAFLD.

### METODI

45 bambini obesi afferiti all'unità di Malattie Epato-metaboliche dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma sono stati inclusi nello studio. In tutti i soggetti è stata eseguita una biopsia epatica a scopo diagnostico in seguito alla presenza di aminotransferasi persistentemente elevate e/o diffusa ipercogenicità epatica rilevata ecograficamente. Steatosi, infiammazione, "ballooning" epatocitario, e fibrosi sono stati quantificati sulla base dei criteri del NAFLD Clinical Research Network.

L'espressione di IGF-1 e del suo recettore (IGF-1R) è stata determinata sui tessuti epatici tramite immunofluorescenza in combinazione con il marker di attivazione delle cellule epatiche stellate, *alpha-smooth muscle actin* (alpha-SMA) e valutata in relazione alle caratteristiche istologiche.

### RISULTATI

L'intensità di IGF-1 e IGF-1R per area di tessuto epatico è risultata significativamente correlata al grado di fibrosi epatica, con espressione maggiore di entrambe le proteine nella fibrosi moderata e severa rispetto alla fibrosi di grado lieve ( $p < 0.005$ ). Inoltre, l'espressione di IGF-1 e IGF-1R nelle cellule stellate epatiche attivate ha mostrato un andamento analogo, aumentando significativamente negli stadi più avanzati di fibrosi ( $p < ?$ ).

### CONCLUSIONI

I nostri dati mostrano per la prima volta che l'espressione di IGF-1 e del suo recettore nel fegato di bambini obesi affetti da NAFLD correla con il grado di fibrosi. Inoltre, l'aumentata espressione di entrambi i fattori nelle cellule stellate epatiche, responsabili della produzione di collagene in risposta al danno epatico, suggerisce che l'IGF-1 possa giocare un ruolo nella progressione della fibrosi epatica, rendendolo un possibile target prognostico e terapeutico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 196 - L'HbA1c ALLA DIAGNOSI CLINICA COME PARAMETRO PER INDIRIZZARE AL TEST GENETICO MODY: STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO SU PAZIENTI GCK/MODY E HNF1A/MODY

*Maurizio Delvecchio*<sup>(1)</sup> - *Giuseppina Salzano*<sup>(2)</sup> - *Clara Bonura*<sup>(3)</sup> - *Vittoria Cauvin*<sup>(4)</sup> - *Valentino Cherubini*<sup>(5)</sup>  
*Giuseppe D'Annunzio*<sup>(6)</sup> - *Adriana Franzese*<sup>(7)</sup> - *Vanna Graziani*<sup>(8)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(9)</sup> - *Lorenzo Iughetti*<sup>(10)</sup>  
*Riccardo Lera*<sup>(11)</sup> - *Claudio Maffeis*<sup>(12)</sup> - *Giulio Maltoni*<sup>(13)</sup> - *Patrizia Ippolita Patera*<sup>(14)</sup> - *Ivana Rabbone*<sup>(15)</sup>  
*Petra Reinstadler*<sup>(16)</sup> - *Sabrina Scelfo*<sup>(17)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(18)</sup> - *Stefano Tumini*<sup>(19)</sup> - *Antonio Nicolucci*<sup>(20)</sup> - *Fabrizio Barbetti*<sup>(21)</sup>

UOC, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari<sup>(1)</sup> - Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva Gaetano Barresi, Università degli Studi di Messina, Messina<sup>(2)</sup> - Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale San Raffaele, Milano<sup>(3)</sup> - UOS Diabetologia Pediatrica, Ospedale Santa Chiara, Trento<sup>(4)</sup> - SOD Diabetologia Pediatrica, Ospedale Salesi, Ancona<sup>(5)</sup> - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova<sup>(6)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi Federico II, Napoli<sup>(7)</sup> - UOC Pediatria, AUSL Ravenna, Ravenna<sup>(8)</sup> - Centro di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Seconda Università di Napoli, Napoli<sup>(9)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena<sup>(10)</sup> - UO Pediatria, Ospedale di Alessandria, Alessandria<sup>(11)</sup> - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università degli Studi di Verona, Verona<sup>(12)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna<sup>(13)</sup> - UO Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma<sup>(14)</sup> - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina, Torino<sup>(15)</sup> - UOC Pediatria, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano<sup>(16)</sup> - SOD Diabetologia Pediatrica, ASP Caltanissetta, Caltanissetta<sup>(17)</sup> - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze<sup>(18)</sup> - Clinica Pediatrica, Ospedale "SS Annunziata", Chieti<sup>(19)</sup> - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara<sup>(20)</sup> - Dipartimento di Scienze Sperimentali Mediche e Chirurgiche, Università di Tor Vergata, Roma<sup>(21)</sup>

### OBIETTIVI

Mutazioni di *GCK* e *HNF1A* sono le cause più frequenti di MODY nella casistica pediatrica italiana. Per entrambi i geni, i pazienti possono esordire con IFG o DM. Obiettivo dello studio: valutare se l'HbA1c al primo riscontro di iperglicemia possa indirizzare la scelta di quale gene analizzare prima senza ricorrere all'OGTT nei casi IFG.

### METODI

122 pazienti pediatrici con diagnosi genetica di GCK/MODY e 36 di HNF1A/MODY, classificati in IFG e DM secondo linee-guida. Abbiamo confrontato età ed HbA1c tra i 2 gruppi sia nei pazienti IFG che DM, calcolando con la regressione logistica il rischio di HNF1A/MODY.

### RISULTATI

85.2% dei pazienti GCK/MODY e 41.7% dei pazienti HNF1A/MODY hanno esordito come IFG ( $p < 0.001$ ). Nel gruppo GCK/MODY rispetto all'HNF1A/MODY, l'HbA1c è inferiore nei pazienti IFG ( $6.3 \pm 0.4\%$  vs  $7.0 \pm 0.8\%$ ,  $p < 0.001$ ) e nei pazienti DM ( $6.5 \pm 0.3\%$  vs  $8.1 \pm 2.0\%$ ,  $p = 0.005$ ), così come l'età (pazienti IFG:  $p < 0.001$ ; pazienti DM:  $p = 0.002$ ). Nel gruppo IFG 25°, 50° e 75° centile di HbA1c sono risultati 6.1%, 6.3%, 6.75%. Il modello di regressione binaria (GCK/MODY=0, HNF1A/MODY=1) per l'IFG è risultato (vedi tabella), indicando che il rischio di HNF1A/MODY a

Variabili	Coefficiente	ES	p
Sesso	0.760	0.777	0.328
Età	0.281	0.117	0.016
HbA1c	2.074	0.751	0.006
Costante	-19.927	5.651	<0.001

parità di età e sesso raddoppia per ogni 1% di HbA1c. Suddividendo i pazienti IFG in base ai valori di HbA1c, l'analisi del chi-quadro indica che per HbA1c  $\leq 6.3\%$  non esiste differenza di rischio tra GCK/MODY e HNF1A/MODY, ma per valori superiori il rischio di HNF1A/MODY è significativamente maggiore.

### CONCLUSIONI

Età ed HbA1c all'esordio sono maggiori nei pazienti HNF1A/MODY che GCK/MODY, che siano IFG o DM. Proponiamo un modello di regressione logistica predittivo di HNF1A/MODY nei pazienti IFG che comprende HbA1c, età e sesso. I nostri risultati consigliano di sequenziare *GCK* nei pazienti IFG se HbA1c  $\leq 6.3\%$  ed *HNF1A* se  $> 6.3\%$ , con percentuale di rischio per HNF1A/MODY che raddoppia, a parità di età e sesso, per ogni punto di HbA1c approssimandosi al 100% se HbA1c  $> 7.3\%$ . Stiamo sviluppando un'App per calcolare il rischio di HNF1A/MODY in base a HbA1c, età e sesso nei pazienti MODY con IFG.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 207 - RIDOTTO TEMPO TRASCORSO IN IPOGLICEMIA DURANTE ATTIVITÀ FISICA IN ADOLESCENTI CON DIABETE TIPO 1 IN TERAPIA CON SISTEMA INTEGRATO MINIMED 640G

*Valentino Cherubini*<sup>(1)</sup> - *Ivana Rabbone*<sup>(2)</sup> - *Riccardo Bonfanti*<sup>(3)</sup> - *Claudia Arnaldi*<sup>(4)</sup> - *Giuseppe D'annunzio*<sup>(5)</sup>  
*Annapaola Frongia*<sup>(6)</sup> - *Fortunato Lombardo*<sup>(7)</sup> - *Elvira Piccinno*<sup>(8)</sup> - *Riccardo Schiaffini*<sup>(9)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(10)</sup>  
*Stefano Tumini*<sup>(11)</sup> - *Paola Cipriano*<sup>(11)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(5)</sup> - *Lorenzo Lenzi*<sup>(10)</sup> - *Lucia Ferrito*<sup>(1)</sup> - *Claudia Ventrici*<sup>(7)</sup>  
*Federica Ortolani*<sup>(8)</sup> - *Ohad Cohen*<sup>(12)</sup> - *Edlira Skrami*<sup>(13)</sup> - *Rosaria Gesuita*<sup>(13)</sup> - *Andrea Scaramuzza*<sup>(14)</sup>

*SOD Diabetologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio "G. Salesi", Ancona, Italia*<sup>(1)</sup> - *SSD Endocrinologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia*<sup>(2)</sup> - *Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(3)</sup> - *UO Pediatria, ASL Viterbo, Viterbo, Italia*<sup>(4)</sup> - *Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Ospedale "G. Gaslini", Genova, Italia*<sup>(5)</sup> - *Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Ospedale "Brotzu", Cagliari, Italia*<sup>(6)</sup> - *UOC Clinica Pediatrica, Università di Messina, Messina, Italia*<sup>(7)</sup> - *U.O. Malattie Metaboliche-Genetica Medica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari, Italia*<sup>(8)</sup> - *UOC Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(9)</sup> - *Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, AOUMeyer, Firenze, Italia*<sup>(10)</sup> - *Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Università di Chieti, Chieti, Italia*<sup>(11)</sup> - *Institute of Endocrinology, Sheba Medical Center, Derech Sheba, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israele*<sup>(12)</sup> - *Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia*<sup>(13)</sup> - *Centro Diabetologia pediatrica, UO Pediatria, Cremona, Italia*<sup>(14)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare l'algoritmo di sospensione dell'infusione d'insulina mediante Sistema Integrato MiniMed 640G™ durante attività fisica in adolescenti con diabete tipo 1 (DT1). Obiettivo primario è stato valutare il tempo trascorso in ipoglicemia (<70 mg/dl).

### METODI

Trentaquattro adolescenti (età media 15.0±1.5 anni), con DT1 in buon compenso metabolico (HbA1c 7.2±0.7 %) hanno partecipato ad un *camp* della durata di 4 giorni, utilizzando la tecnologia MiniMed 640G (sensore glicemico, trasmettitore, microinfusore, glucometro dedicato, software di scarico dati), con soglia di sospensione a 70 mg/dl durante il giorno (ore 8:00-22:00) e 90 mg/dl di notte. I ragazzi sono stati successivamente suddivisi in due gruppi. Gruppo A: soglia durante l'attività fisica (camminate in montagna di 3-4 ore e piscina 2 ore o ginnastica in palestra 2 ore) innalzata a 90mg/dl; gruppo B: soglia mantenuta a 70mg/dl. I dati sono stati scaricati al termine del campo dopo consenso informato dei ragazzi. I risultati sono espressi come mediana e inter-quartili e analizzati con test parametrici e non-parametrici ove appropriato. Inoltre i due gruppi sono stati confrontati analizzando l'area sotto la curva (AUC) dei valori glicemici per fasce orarie nei vari giorni.

### RISULTATI

Il tempo medio <70 mg/dl è stato 2.3% (0-5); quello tra 70-180mg/dl 63.6% (52-72); quello >180 mg/dl 35.1% (21-44). Non si sono osservate differenze significative nel tempo <70 mg/dl tra giorno e notte nell'intero gruppo, né differenze del tempo trascorso in ipoglicemia tra i gruppi A e B. Durante il campo non si sono osservate ipoglicemie gravi, o episodi di chetoacidosi diabetica. Il sensore è stato utilizzato per il 100% del tempo. A distanza di quattro mesi dal campo, il 70% dei ragazzi continua ad utilizzare il Sistema Integrato MiniMed 640G™ per il 70-100% del tempo.

### CONCLUSIONI

Il Sistema Integrato MiniMed 640G™ si è dimostrato efficace nel prevenire le ipoglicemie in adolescenti durante attività fisica; il sistema è ben accettato dai ragazzi. L'innalzamento della soglia di ipoglicemia prevista da 70 mg/dl a 90 mg/dl non ha apportato miglioramenti nel ridurre le ipoglicemie.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 216 - ASSOCIAZIONE TRA PROFILO LIPIDICO MATERNO E FETALE E PESO ALLA NASCITA

*Giulia Cinelli*<sup>(1)</sup> - *Marta Fabrizi*<sup>(1)</sup> - *Lucilla Rava*<sup>(2)</sup> - *Marta Ciofi Degli Atti*<sup>(2)</sup> - *Pamela Vernocchi*<sup>(3)</sup> - *Cristina Vallone*<sup>(4)</sup> - *Michela Semeraro*<sup>(1)</sup> - *Rosalba Lanciotti*<sup>(5)</sup> - *Fabrizio Signore*<sup>(4)</sup> - *Melania Manco*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità Malattie Multifattoriali e Fenotipi Complessi, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UO di Epidemiologia, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità di Microbioma Umano, Genetica e Malattie rare, Roma, Italia*<sup>(3)</sup> - *Ospedale San Camillo, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Roma, Italia*<sup>(4)</sup> - *Università degli Studi di Bologna, Centro Interdipartimentale di Ricerca Industriale Agroalimentare, Cesena, Italia*<sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

Indagare l'influenza del profilo lipidico materno e fetale al parto, sul peso alla nascita.

### METODI

I soggetti sono stati selezionati dalla coorte "Feeding". Gli acidi grassi eritrocitari materni e fetali sono stati analizzati mediante gascromatografia. Un'analisi di regressione di quantile è stata condotta per indagare l'associazione tra il profilo lipidico materno e fetale ed il peso alla nascita; l'analisi di Kruskal-Wallis è stata condotta per confrontare i due profili nelle tre classi SGA (Small for Gestational Age), AGA (Appropriate for Gestational Age) e LGA (Large for Gestational Age).

### RISULTATI

Un totale di 607 coppie madre-figlio (316 maschi, 52.1%) sono state incluse nello studio. Dopo aver aggiustato per le adeguate covariabili, gli acidi grassi saturi fetali, ed in particolare l'acido miristico (14:00) e l'acido margarico (17:00), sono risultati negativamente correlati con il peso alla nascita come tale e come *z-score* (C14:00: coeff.=-65.407, 95%CI -106.43 a -24.38, p=0.002; coeff.=-0.18, 95%CI -0.28 a -0.07, p=0.001; C17:00: coeff.=-96.50, 95%CI -176.79 a -16.22, p=0.019; coeff.=-0.26, 95%CI -0.48 a -0.04; p=0.023). Gli acidi grassi materni omega 6 ed i polinsaturi a catena lunga (PUFA) sono risultati essere positivamente correlati con il peso alla nascita, in particolare l'acido arachidonico ed i PUFA totali sia sul peso come tale che come *z-score* (AA: coeff.=11.34, 95%CI 3.18 a 19.51, p=0.007; coeff.=0.03, 95%CI 0.01 a 0.06, p=0.005; PUFA: coeff.=8.56, 95%CI 3.67 a 13.44, p=0.001; coeff.=0.02; 95%CI 0.01 a 0.04, p=0.001). Il confronto tra i gruppi SGA, AGA e LGA ha mostrato un aumento significativo degli acidi grassi saturi sia materni che fetali (C14:00 materno: p=0.000; C15:00 materno: p=0.017; C14:00 fetale: p=0.009; C15:00 fetale: p=0.002; C17:00 fetale: p=0.003) ed una diminuzione degli omega 6 ed i PUFA materni (p=0.025; p=0.05), nel gruppo SGA.

### CONCLUSIONI

Un profilo lipidico ricco in acidi grassi saturi correla con un maggior rischio di essere SGA alla nascita, mentre gli acidi grassi omega 6 ed in generale i PUFA correlano con un maggior peso alla nascita. Un'alimentazione equilibrata, povera di acidi grassi saturi, in gravidanza sembrerebbe essere un punto critico per una buona crescita intrauterina.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 223 - CONFRONTO A LUNGO TERMINE TRA FORMULAZIONE LIQUIDA IN GOCCE E FORMULAZIONE IN COMPRESSE DI L-TIROXINA (L-T4) NEL TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO (IC)

*Maria Crisitina Vigone*<sup>(1)</sup> - *Rita Ortolano*<sup>(2)</sup> - *Gaia Vincenzi*<sup>(1)</sup> - *Clara Pozzi*<sup>(1)</sup> - *Micol Ratti*<sup>(1)</sup> - *Valentina Assirelli*<sup>(2)</sup>  
*Sofia Vissani*<sup>(2)</sup> - *Raffaella Di Mase*<sup>(3)</sup> - *Jessica Trombatore*<sup>(4)</sup> - *Paolo Cavarzere*<sup>(5)</sup> - *Alessandro Mussa*<sup>(6)</sup>  
*Roberto Gastaldi*<sup>(7)</sup> - *Giovanna Weber*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Cassio*<sup>(2)</sup>

*Dipartimento di Pediatria IRCSS San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *UO Pediatria, Programma di Endocrinologia, AOU S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia*<sup>(2)</sup> - *AOU Federico II, Dipartimento di Pediatria, Napoli, Italia*<sup>(3)</sup> - *Dipartimento di Patologia Umana dell'età adulta ed evolutiva "G. Barresi", Università di Messina, Messina, Italia*<sup>(4)</sup> - *U.O.C. di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia*<sup>(5)</sup> - *Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, Torino, Italia*<sup>(6)</sup> - *Istituto Gaslini, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(7)</sup>

### OBIETTIVI

La formulazione in gocce di L-T4 è stata introdotta in Italia nel 2009. Sono stati pubblicati due studi comparativi tra formulazione in gocce e compresse in età pediatrica, con un breve periodo di follow-up. Entrambe le formulazioni sembrano determinare una rapida normalizzazione della funzionalità tiroidea con tendenza a valori di TSH maggiormente inibiti nei bambini in terapia con L-T4 in gocce. Scopo del nostro studio è di confrontare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con L-T4 nelle due formulazioni in pazienti IC fino ai 3 anni di vita, mediante uno studio multicentrico.

### METODI

145 bambini affetti da IC, identificati mediante screening neonatale, sono stati inclusi nello studio: 67 sono stati posti in terapia con la formulazione liquida (Gruppo A) e 78 con la formulazione in compresse (Gruppo B). Sono stati raccolti i dati relativi alla nascita, i valori di TSH, FT4 e la dose di L-T4 alla diagnosi, a 15 giorni, 1-3-6-12-24-36 mesi. È stato inoltre valutato il quoziente di sviluppo (QSM) a 1 e 3 anni.

### RISULTATI

Il peso e la lunghezza neonatali, l'età gestazionale, TSH, FT4 alla diagnosi e l'eziologia dell'IC non sono risultati significativamente differenti nei gruppi A e B. Il gruppo A ha iniziato la terapia con un dosaggio di  $11.71 \pm 1.53$  mcg/kg/die e il gruppo B con  $12.06 \pm 1.58$  mcg/kg/die ( $p=0.052$ ). Il dosaggio serico di TSH e FT4 a 15 giorni, 1-3-12-24-36 mesi non è risultato significativamente differente. È invece significativa la differenza a 6 mesi: il gruppo A presenta valori inferiori di TSH ( $p=0.011$ ) e valori di FT4 superiori rispetto al gruppo B ( $p=0.017$ ) pur in assenza di significativa differenza nella posologia di L-T4 ( $p>0.05$ ).

La mediana del QSM totale a 1 e 3 anni è risultata pari a 118 (range 91-135) e 112 (range 91-133) nel gruppo A e pari a 115 (range 98-127) e 112 (range 72-128) nel gruppo B ( $p=0.2$ ;  $p=0.55$ ).

### CONCLUSIONI

Questi dati su un'ampia casistica confermano l'efficacia del trattamento del quadro di IC sia mediante la formulazione in gocce che in compresse. Non sono stati evidenziati effetti negativi sullo sviluppo cognitivo nei pazienti trattati con la formulazione in gocce nei primi anni di vita.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 226 - EFFETTI METABOLICI DELL'ASSUNZIONE PRE-PRANDIALE DI UN MIX POLISACCARIDICO IN UN GRUPPO DI BAMBINI OBESI: TRIAL CLINICO RANDOMIZZATO

*Elena Fornari - Anita Morandi - Francesca Olivieri - Claudia Piona - Mara Tommasi - Massimiliano Corradi  
Claudio Maffeis*

*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, UOC di Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo,  
Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italia*

### OBIETTIVI

Verificare l'ipotesi che una singola assunzione pre-prandiale di Policaptil Gel Retard<sup>R</sup> sia in grado di migliorare il profilo lipidico e ormonale e di ridurre l'appetito in fase postprandiale in un gruppo di bambini obesi.

### METODI

Soggetti: 40 bambini obesi (8-12 anni; M/F=1) assegnati in modo randomizzato e in doppio cieco al trattamento con Policaptil Gel Retard<sup>R</sup> o placebo. Sono state rilevate misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita) e composizione corporea con bilancia bioimpedenziometrica (Tanita BC 240 MA). Previo prelievo di sangue in condizioni postassorbitive, sono state somministrate 2 compresse di Policaptil Gel Retard<sup>R</sup> o placebo e 100 ml di acqua seguite, dopo 20 minuti, dall'assunzione di un pasto misto (15 kcal per kg di massa magra: proteine 12%, lipidi 35%, carboidrati 53%). Ulteriori campioni di sangue per il dosaggio di glucosio, trigliceridi, NEFA, insulina, ghrelina e GLP-1 sono stati prelevati ad intervalli di 30 minuti per le prime 2 ore e di 60 minuti per le successive 2 ore dopo il pasto. L'appetito è stato valutato tramite scheda graduata auto-compilata contemporaneamente ai prelievi ematici.

### RISULTATI

I due gruppi di bambini hanno presentata caratteristiche fisiche non significativamente differenti. L'incremento postprandiale della trigliceridemia [AUC TG: 2.695(2.791) vs 5.112(3.891) mg\*dl<sup>-1</sup>\*240'; P=0,033] come pure dell'appetito [AUC App: -264(287) vs 54(338); P=0,004] sono risultati significativamente inferiori nei bambini trattati con Policaptil Gel Retard<sup>R</sup> rispetto a quelli che hanno assunto placebo. L'assunzione di Policaptil Gel Retard<sup>R</sup> ha inoltre determinato in fase postprandiale una riduzione significativamente maggiore della ghrelinemia rispetto al placebo [AUC Ghrelina: -8.886(8.319) vs -4.278(5.024) pg\*mL<sup>-1</sup>\*240'; P=0,048]. Il profilo glicemico, di NEFA, insulina e GLP-1 non sono risultati significativamente differenti nei 2 gruppi. Le AUC dei profili di appetito e ghrelina sono risultate significativamente associate ( $r=0,34$ , P=0,04).

### CONCLUSIONI

Una singola assunzione di Policaptil Gel Retard<sup>R</sup> prima del pasto è risultata efficace nel promuovere una riduzione di appetito, ghrelinemia e trigliceridemia post-prandiali. Tali effetti sono potenzialmente utili nel trattamento per la riduzione ponderale e del rischio cardiovascolare dell'obesità pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 228 - SINDROME DI WOLFRAM: MUTAZIONI E FENOTIPO

*Concetta Aloï*<sup>(1)</sup> - *Alessandro Salina*<sup>(1)</sup> - *Francesca Lugani*<sup>(2)</sup> - *Michela Cassanello*<sup>(3)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(4)</sup>  
*Mohamad Maghnie*<sup>(5)</sup> - *Giuseppe D'annunzio*<sup>(4)</sup>

*Laboratorio di Diabetologia Labsiem, IRCCS Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(1)</sup> - *Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia*<sup>(2)</sup> - *Labsiem, IRCCS Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(3)</sup> - *Centro Regionale di Diabetologia, IRCCS Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(4)</sup> - *Dipartimento di Endocrinologia, IRCCS Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia*<sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

La sindrome di Wolfram (WS) è una malattia neurodegenerativa autosomica recessiva, caratterizzata da diabete mellito non autoimmune, atrofia ottica, diabete insipido e sordità. Il gene responsabile *WFS1*, mappato sul braccio corto del cromosoma 4, codifica una proteina localizzata prevalentemente a livello del reticolo endoplasmatico, la cui principale funzione è la regolazione del flusso ionico transmembrana e dell'omeostasi del calcio nelle  $\beta$ -cellule pancreatiche e nei neuroni. L'incidenza della WS è di 1/550.000 con una frequenza di portatori di 1/354. Scopo del nostro studio è stato determinare il genotipo di pazienti con fenotipo WS e descriverne il fenotipo.

### METODI

Abbiamo analizzato 10 pazienti (2 maschi e 8 femmine; range età 10-49 anni), provenienti da 10 famiglie senza consanguineità. Criteri base per la diagnosi clinica di WS erano la coesistenza di diabete mellito insulino-trattato ed atrofia ottica (< 15 anni). La caratterizzazione molecolare dei pazienti è stata eseguita mediante sequenziamento diretto delle aree codificanti *WFS1*.

### RISULTATI

Sono state identificate 14 distinte mutazioni di cui 4 nuove (c.1523A>G, c.1514 G>A, c.1338C>A, e c.2389G>A). Tutte le varianti erano localizzate nell'esone 8, eccetto due negli esoni 4 e 5. Tre probandi sono risultati portatori di mutazioni in eterozigosi.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio aumenta lo spettro delle mutazioni di *WFS1* con 4 nuove varianti. Il paziente con la mutazione in omozigosi [c.1362\_1377del16] presentava il fenotipo più grave: diabete mellito, atrofia ottica, sordità, diabete insipido, iperattività detrusoriale severa e sintomatologia psichiatrica ossessivo-compulsiva. Tre sono i probandi risultati portatori di una unica mutazione in eterozigosi di *WFS1*: uno è compatibile con il fenotipo clinico Wolfram like Syndrome (diabete mellito e atrofia ottica); gli altri due presentavano rispettivamente: nel primo caso atrofia ottica, sordità, ritardo nel linguaggio e nel secondo caso diabete mellito, sordità neurosensoriale, nefrocalcolosi renale, vescica distesa. Quest'ultima paziente, che all'età di un anno è stata sottoposta ad intervento chirurgico di impianto cocleare, è risultata portatrice della nuova mutazione "de novo" c.1338 C>A. In letteratura sono riportati casi di mutazioni in eterozigosi "de novo" di *WFS1* associate a sordità neuro sensoriale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 230 - SINDROME METABOLICA (MS) E RISCHIO CARDIOVASCOLARE (CV) IN SOGGETTI PREPUBERI E ADOLESCENTI LUNGO SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO (CCS)

Natascia Di Iorgi <sup>(1)</sup> - Vera Morsellino <sup>(2)</sup> - Annalisa Gallizia <sup>(1)</sup> - Sanàdhari Salem <sup>(1)</sup> - Federica Ceroni <sup>(3)</sup>  
Angela Pistorio <sup>(4)</sup> - Riccardo Haupt <sup>(4)</sup> - Maria Luisa Garrè <sup>(5)</sup> - Mohamad Maghnie <sup>(1)</sup>

Università di Genova, Clinica Pediatrica - Centro di Auxo-Endocrinologia - IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia <sup>(1)</sup> - Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia <sup>(2)</sup> - Neonatal and Paediatric Surgery, Great Ormond Street Hospital, Londra, Regno Unito <sup>(3)</sup> - Unità di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia <sup>(4)</sup> - Unità Operativa di Neuroncologia Pediatrica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia <sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

CCS pediatrici hanno un rischio CV maggiore rispetto a coetanei normali, ma i dati relativi sono limitati. Obiettivo dello studio era di valutare la prevalenza della MS e dei rischi CV in base ai criteri IDF 2007 in un'ampia coorte monocentrica di giovani CCS.

### METODI

Duecentosei adolescenti (111M, 95F) sono stati valutati dopo una mediana di 6.8 anni dall'off-therapy. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a misure di altezza, peso, BMI, circonferenza vita-WC e fianchi-HC, pressione arteriosa-BP, e dosaggi per trigliceridi-TG, colesterolo HDL e LDL, glicemia, insulina, fT4. I criteri IDF 2007 sono stati applicati per la definizione di MS (WC>90° centile più almeno 2 dei seguenti: TG>150 mg/dl, HDL<40 mg/dl, BP>130/85 mmHg, glicemia basale>100 mg/dl o diabete di tipo2).

### RISULTATI

È stata riscontrata MS nel 3.9% dei pazienti (n=8:3F,5M), che raggiungeva il 9.9% (n=8/81) nella popolazione obesa (BMI-SDS>2; n=81:53M,28F) e nessuna associazione tra la MS e il tipo di tumore o il trattamento oncologico precedente; i soggetti con tumore cerebrale mostravano incremento di LDL, TG e rapporto WC/HC (P<0.05) rispetto alle altre categorie tumorali. L'analisi di regressione logistica multivariata dimostrava che il BMI-SDS>2.24 e l'insulina basale>10.8μU/mL predicavano perfettamente la MS; i pazienti con rapporto WC/altezza>0.53 (OR<sub>adj</sub>:41.6;p<0.0001) e fT4<9.9 pg/ml (OR<sub>adj</sub>:10.6;p=0.007) presentavano inoltre un maggior rischio di MS rispetto ai pazienti che non soddisfacevano tali criteri. Adiposità centrale (WC>90° centile) è stata rilevata nel 52.4% dei casi (n=108/206:61M,47F) e correlava fortemente con il BMI-SDS>2.24 (p<0.0001), valori di insulina>10.8μU/mL (p<0.0001) e lo stadio 1 di Tanner (p=0.012). Una perfetta predizione di adiposità centrale si otteneva mediante valori di BP sistolica>130 mmHg; inoltre soggetti con BMI-SDS>2.24 (OR<sub>adj</sub>:148.7;p<0.0001) e follow-up ≤9.7 anni dopo la diagnosi (OR<sub>adj</sub>:2.6;p=0.014) presentavano un rischio aumentato di WC>90° centile.

### CONCLUSIONI

Nella nostra popolazione di lungo sopravvissuti da tumore pediatrico abbiamo riscontrato una prevalenza di MS pari al 3.9% a distanza di 7 anni dall'off-therapy, che raggiungeva il 10% nei pazienti obesi. Adiposità centrale è stata rilevata nel 52.4% della popolazione, mettendo in evidenza una potenziale precoce morbosità CV. Specifici valori di BMI, insulina, fT4 e rapporto WC/altezza sembrano essere efficaci predittori per la comparsa di MS o di rischio CV.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 241 - EFFICACIA DELL'ALGORITMO PREDITTIVO DELLE IPOGLICEMIE (PLGS) IN BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE TIPO 1 IN TERAPIA CON MICROINFUSORE – UNO STUDIO PILOTA

Maria Cristina Castiglione <sup>(1)</sup> -  Davide Tinti  <sup>(2)</sup> - Oriana Bologna <sup>(1)</sup> - Elisa Gioia <sup>(2)</sup> - Maria Giovanna Ignaccolo <sup>(2)</sup>  
Rosalia Roppolo <sup>(3)</sup> - Anna Maria Tranchida <sup>(1)</sup> - Camilla Vallini <sup>(2)</sup> - Franco Cerutti <sup>(2)</sup> - Francesca Cardella <sup>(3)</sup>  
Ivana Rabbone <sup>(2)</sup>

Dipartimento di Scienze per la promozione della salute e materno infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia <sup>(1)</sup> - SSD Endocrinologia Pediatrica, OIRM - Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia <sup>(2)</sup> - UOS Diabetologia Pediatrica c/o UOC clinica pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Palermo, Italia <sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare in una popolazione di bambini e adolescenti affetti da diabete tipo 1 (DMT1) l'efficacia della funzione di sospensione predittiva dell'insulina (PLGS) rispetto alla terapia insulinica sottocutanea continua (CSII) con o senza sensore sulla riduzione del numero percentuale di ipoglicemie. Obiettivo secondario, valutare la correlazione fra PLGS e compenso metabolico, indagando anche l'eventuale differenza nel tempo speso in ipoglicemia tra i pazienti che utilizzano il sensore.

### METODI

È stato condotto uno studio osservazionale trasversale presso 2 Centri di Diabetologia Pediatrica. Sono stati raccolti i dati clinico-metabolici di 60 pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni affetti da DMT1 in terapia con CSII. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: gruppo A in terapia con microinfusore senza sensore, gruppo B in terapia con microinfusore con sensore senza funzione PLGS e gruppo C in terapia con microinfusore con funzione PLGS.

### RISULTATI

Le caratteristiche clinico-metaboliche sono risultate sovrapponibili tra i 3 gruppi di soggetti (età: 12,59 +/- 3,6, durata di malattia: 6,96 +/- 3,22). Non sono state riscontrate differenze significative nella percentuale di glicemie sotto il target (gruppo A 5%, gruppo B 4.7%, gruppo C 6.3%) né sopra o nel target; non sono state altresì osservate differenze significative per i valori di HbA1c, BMI, profilo lipidico e media glicemica tra i 3 gruppi. È stata invece osservata una differenza nel totale giornaliero di insulina (TDD) solo tra pazienti che usavano il sensore (gruppo A e gruppo B) rispetto al gruppo C (32,41 vs. 43,1 U/kg/die, p-value 0,015). Confrontando i valori ricavati dai sensori tra gruppo A e gruppo B, è emersa una differenza statisticamente significativa solo nella deviazione standard (DS, 57.83 vs. 157.86, p-value <0.001).

### CONCLUSIONI

In questo studio il PLGS non ha ridotto il numero percentuale di ipoglicemie o il tempo speso in ipoglicemia, né ha modificato il compenso metabolico. Tuttavia la significativa riduzione della DS evidenzia una possibile correlazione fra PLGS e riduzione della variabilità glicemica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 256 - PREVALENZA DI DIABETE NON AUTOIMMUNE IN UNA COORTE DI PAZIENTI ALL'ESORDIO DI DIABETE MELLITO IN ETÀ PEDIATRICA.

*Clara Bonura - Giulio Frontino - Andrea Rigamonti - Eva Tirelli - Raffaella Di Tonno - Valeria Favalli - Franco Meschi  
Riccardo Bonfanti*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

Caratterizzare dal punto di vista eziologico una coorte di pazienti pediatriche con esordio di diabete mellito (DM) ed afferenti al centro di Diabetologia Pediatrica del San Raffaele (Milano) nel periodo 2012-2016. Indagare le cause genetiche di diabete mellito tipo 1 idiopatico (DMT1B, anticorpi negativi), attraverso la ricerca tramite Next Generation Sequencing (NGS) di un pannello di geni candidati.

### METODI

Sono stati selezionati i pazienti affetti da DM all'esordio nel periodo 2012-2016. Per ciascuno è stata raccolta anamnesi fisiologica, patologica e familiare. Sono stati raccolti i dati che permettono la definizione eziologica del diabete in età pediatrica all'esordio (IAA, IA2, ZNT8, GADA, c-peptide, HbA1c, pH all'esordio). In base ai dati clinici, biochimici, sierologici e genetici i pazienti sono stati classificati in: DMT1A (anticorpi positivi), DMT2, MODY, diabete neonatale (DN) e DMT1B (anticorpi negativi). I pazienti con DMT1B sono stati invitati a sottoporsi all'analisi NGS disponibile presso nostro Centro per la ricerca di varianti a carico di geni già noti in relazione al diabete (ABCC8, AIRE, CEL, FOXP3, GATA4, GATA6, MNX1, PTF1A, SIRT1, SLC29A3, BLK, CISD2, EIF2AK3, GCK, GLIS3, HNF1A, HNF1B, HNF4A, IER3IP1, INS, ISL1, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, NEUROG3, PAX4, PAX6, PDX1, RFX6, SLC19A2, SLC2A2, WFS1).

### RISULTATI

Nel periodo 2012-2016 sono state poste 425 diagnosi di diabete in età pediatrica presso nostro Centro di cui 339/425 (79%) DMT1A, 28/425 (6%) MODY, 7/425 (1.6%) DN, 16/425 (3.7%) DMT2, 32/425 (7,5%) DMT1B. Attualmente 18 dei 32 pazienti sono stati sottoposti ad analisi genetica con metodica NGS "Illumina". L'analisi genetica è attualmente risultata diagnostica per un paziente con riscontro di una mutazione patogenetica in eterozigosi a carico del gene dell'insulina (c.153delA) e riscontro di una variante a significato clinico incerto sul gene KCNJ11. Le altre analisi sono tuttora in corso di refertazione.

### CONCLUSIONI

Il DMT1A rimane la forma più frequente di diabete in età pediatrica nella nostra coorte di paziente, tuttavia vi è una alta prevalenza di MODY e DMT1B. I pazienti con DMT1B meritano approfondimento eziologico mediante le nuove tecniche di genetica molecolare al fine di definire la prognosi e il corretto trattamento.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 260 - PESO E LUNGHEZZA ALLA NASCITA IN SOGGETTI CON SINDROME DI PRADER-WILLI

*Alessandro Salvatori<sup>1</sup>, Chiara Armano<sup>1</sup>, Alessio Convertino<sup>2</sup>, Andrea Corrias<sup>3</sup>, Maurizio Delvecchio<sup>4</sup>, Stefania Di Candia<sup>5</sup>, Adriana Franzese<sup>6</sup>, Luigi Gargantini<sup>7</sup>, Helga Gatti<sup>1</sup>, Marianna Genisio<sup>1</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>8</sup>, Francesca Macchi<sup>1</sup>, Sara Osimani<sup>5</sup>, Giorgio Radetti<sup>9</sup>, Letizia Ragusa<sup>10</sup>, Michele Sacco<sup>11</sup>, Antonella Saezza<sup>12</sup>, Stefano Stagi<sup>13</sup>, Graziano Grugni<sup>12</sup>, Antonino Crinò<sup>2</sup> & Gruppo di Studio Obesità Genetiche SIEDP*

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università degli studi dell'Insubria, Ospedale Filippo del Ponte, Varese

<sup>2</sup>Unità di endocrinopatie autoimmuni, Ospedale Bambino Gesù, Research Hospital Palidoro, Roma

<sup>3</sup>Divisione di Endocrinologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

<sup>4</sup>Dipartimento di Biomedicine e Oncologia Umana/Sezione Pediatrica, Università A. Moro, Bari

<sup>5</sup>Dipartimento di Pediatria, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

<sup>6</sup>Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali (DISMET), Università di Napoli Federico II, Napoli

<sup>7</sup>SC di Pediatria, Ospedale "Treviglio-Caravaggio" di Treviglio, Treviglio, Bergamo.

<sup>8</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche di madri, figli e adulti, Unità di Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia.

<sup>9</sup>Ospedale Regionale pediatrico, Bolzano

<sup>10</sup>Laboratorio di Citogenetica, Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging, 94018 Troina

<sup>11</sup>SC di Pediatria, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia

<sup>12</sup>Divisione di Auxologia, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Verbania

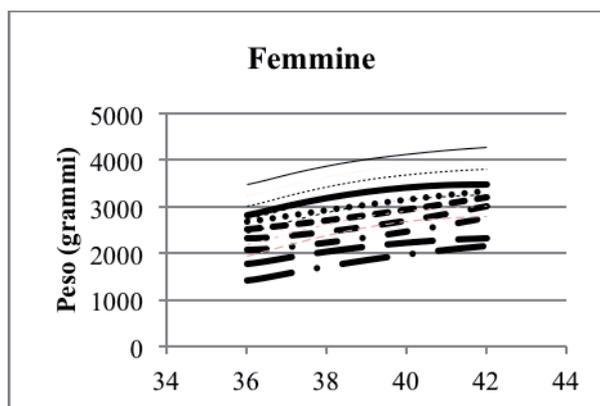
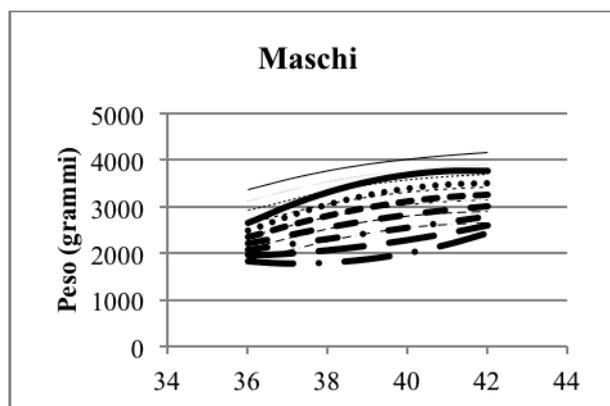
<sup>13</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Ospedale Universitario dei bambini Anna Meyer, Firenze

### INTRODUZIONE E OBIETTIVO

I soggetti affetti da sindrome di Prader-Willi (PWS) presentano nella vita fetale una riduzione dei movimenti ed una ridotta crescita in lunghezza e peso. Non sono tuttavia disponibili standard di riferimento della lunghezza e del peso alla nascita per tali pazienti. Obiettivo dello studio è stato quello di elaborare le curve percentili di statura e peso alla nascita rapportate all'età gestazionale, costruite sulla base di dati anamnestici di una casistica policentrica di bambini PWS.

### PAZIENTI E METODI

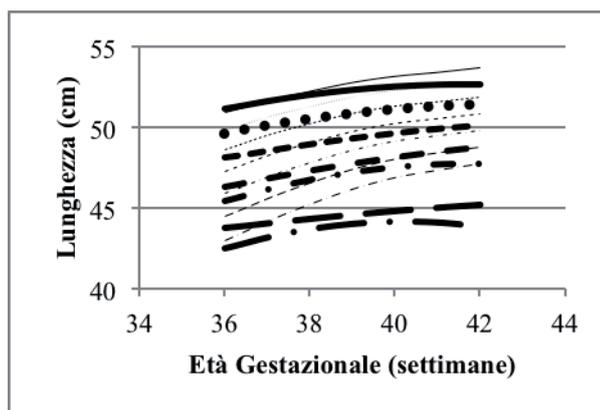
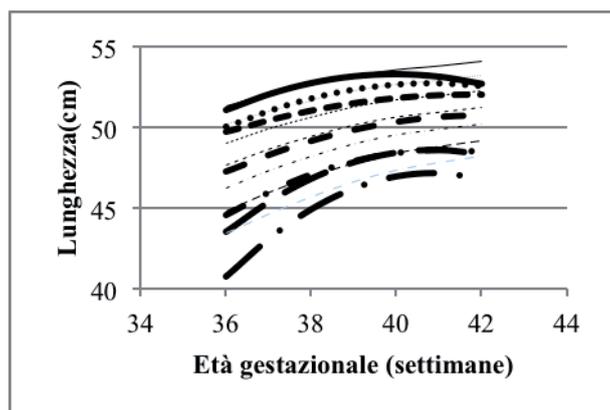
Sono stati raccolti i dati relativi a peso e lunghezza neonatali, età gestazionale ed alterazione genetica di 285 soggetti PWS (142 maschi) geneticamente documentata [143 con delezione 15q11.2-q13 (DEL15), 93 con disomia uniparentale materna del cromosoma 15 (UPD) e 45 casi con positività del test di metilazione]. Sono state costruite le curve percentili per lunghezza e peso rapportate all'età gestazionale da 36 a 42 settimane di gestazione. I dati sono stati stratificati in sei classi di età gestazionale e per ogni strato è stata calcolata la mediana (M), il coefficiente di variazione (S) e l'esponente L della trasformata di Box-Cox.



Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue 260 - PESO E LUNGHEZZA ALLA NASCITA IN SOGGETTI CON SINDROME DI PRADER-WILLI



### RISULTATI

In figura le curve percentili dei soggetti affetti da PWS (linee spesse) sono confrontate con quelle elaborate da Bertino et al. (JPGN, 2010) (linee sottili) per la popolazione italiana. Da tali curve si rileva che i soggetti affetti da PWS presentano alla nascita un peso di circa 500 grammi ed una lunghezza di circa 1 cm inferiori a quelli della popolazione generale. Non si sono rilevate differenze significative relative a peso e lunghezza alla nascita tra soggetti UDP e DEL15.

### CONCLUSIONI

Lo studio permette di disporre dei primi standard trasversali antropometrici neonatali per la PWS, il che può consentire sia studi epidemiologici di confronto tra le varie etnie che la valutazione nel tempo dell'efficacia degli interventi finalizzati a migliorare lo stato nutrizionale dei PWS, tenuto conto del loro iniziale scarso accrescimento.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 262 - CASO CLINICO: SINDROME DA MICRODELEZIONE 16p11.2 PROSSIMALE

*Silvia Mazzoni - Simona Filomena Madeo - Chiara Cattelani - Ilaria Stanghellini - Barbara Predieri  
Olga Calabrese - Lorenzo Iughetti*

*AOU di Modena, AOU di Modena, Modena*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

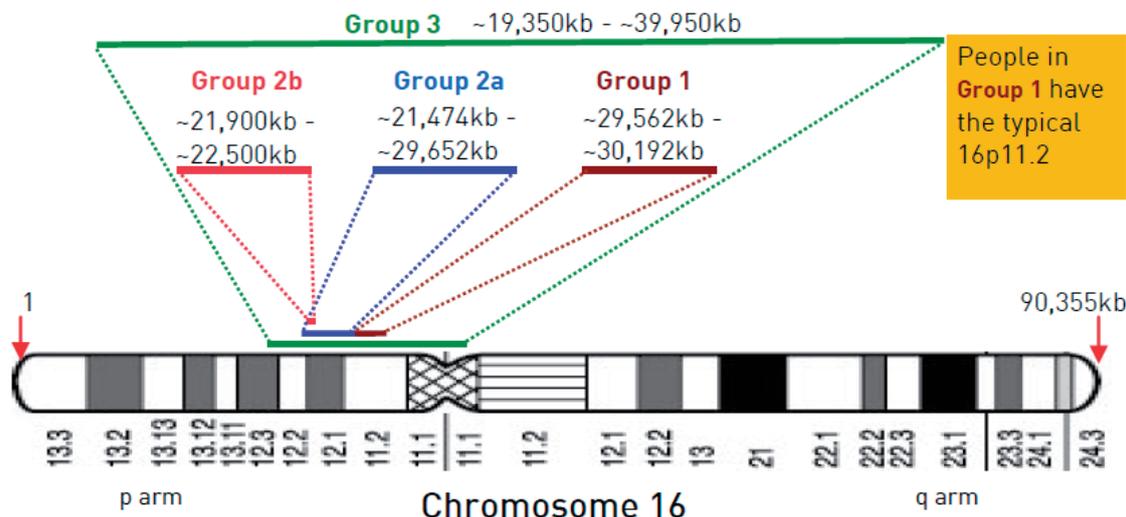
XX, 9.37 anni, veniva inviata per obesità e ritardo psico-motorio. Anamnesi familiare: madre fibromialgica, due cugini materni con ritardo psico-motorio, zio paterno con epilessia e disabilità intellettiva. Nata a termine da TC per distacco di placenta, SGA gravidanza normodecorsa. In anamnesi: ritardo psicomotorio, episodi di spasmi affettivi, enuresi notturna, aggressività in caso di contenimento alimentare, asma allergico in terapia steroidea, DSA e disturbo del linguaggio (seguita presso NPI territoriale e sostegno scolastico), cefalea invalidante (RM encefalo negativa, anomalie EEG, in terapia con Oxcarbazepina), ipoacusia trasmissiva dx lieve. Eseguiti esternamente: Rx rachide (atteggiamento scoliotico sx-convesso, abbozzo di costa cervicale bilaterale, antiversione della fisiologica lordosi), ecocardiografia (nella norma), esami ematici ormonali di base tramite Curante sostanzialmente normali. XX presentava una statura ai percentili superiori (83° p.le; 0.95 SDS; SDS corretta per TH 2.13 ), obesità (BMI 29.7 kg/m<sup>2</sup>), iniziale attivazione puberale (P1-2, S2, A+/-), PAS e PAD al 50°p.le. Obiettivamente: sinofria, ridotta distanza intercantale, bocca piccola, acantosi alla base del collo, gibbo, valgismo arti inferiori, clinodattilia 5° dito dx, pannicolo adiposo addominale rilevante.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE E INDAGINI DI I E II LIVELLO

Sono stati eseguiti: esami ematici che mostravano TSH ed FT4 normali, cortisolemia ai limiti inferiori con funzionalità surrenalica normale, assetto prepubere ed iniziale resistenza insulinica all'OGTT (glicemia/insulina 4.06, HOMA index 4.10); ecografia addome (steatosi); fibroscan (fibrosi modesta); cariotipo (femminile normale).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

A completamento diagnostico, veniva eseguita analisi microarray che rilevava una delezione di circa 813kb in 16p11.2 arr[hg19] 16p11.2(29,427,215-30,240,227)x1, comprendente la delezione di 593kb responsabile della sindrome da Microdelezione 16p11.2 Prossimale. Tale sindrome, da geni contigui, è caratterizzata da ritardo dello sviluppo e del linguaggio, deficit cognitivo lieve, disabilità sociale (disturbi dello spettro autistico), lievi dismorfismi variabili, anomalie all'EEG, predisposizione all'obesità, anomalie vertebrali. La microdelezione 16p11.2 (Gruppo 1) spiega tutte le caratteristiche cliniche presentate dalla nostra paziente. La presenza di obesità, in assenza del coinvolgimento del gene riconosciuto come causativo della stessa, fa presupporre che la delezione in questione interessi una regione genica implicata nella predisposizione all'obesità, non ancora descritta in letteratura.



Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 264 - DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE (DSD): VALUTAZIONE CLINICA, ORMONALE E GENETICA DURANTE LA MINIPUBERTÀ NELLA NOSTRA CASISTICA

*Joaquin Gutierrez-de-rubalcava* <sup>(1)</sup> - *Nella Augusta Greggio* <sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Padova, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia* <sup>(1)</sup> - *Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento di Salute Donna Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento di Salute Donna Bambino, Padova, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

1) Valutazione, nel periodo della minipubertà nei pazienti affetti da DSD, dei valori di FSH, LH, testosterone totale, 17beta-estradiolo ed AMH. 2) Valutazione degli stessi ormoni in soggetti sani nel periodo della minipubertà e confronto tra le 2 popolazioni. 3) Elaborazione di una tabella e di due flow-chart diagnostiche per gruppi omogenei di DSD.

### METODI

Centonovantotto soggetti valutati nell'arco di 20 anni (1996–2016), presso l'ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, entro i primi 2 anni di vita (minipubertà). Centosettantasei di 198 (92 femmine e 84 maschi), sono risultati esenti da malattie incluse nei DSD o nei disordini dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi e hanno costituito la popolazione di riferimento normale. Ventidue su 198, costituiscono la popolazione DSD studiata entro i primi due anni di vita.

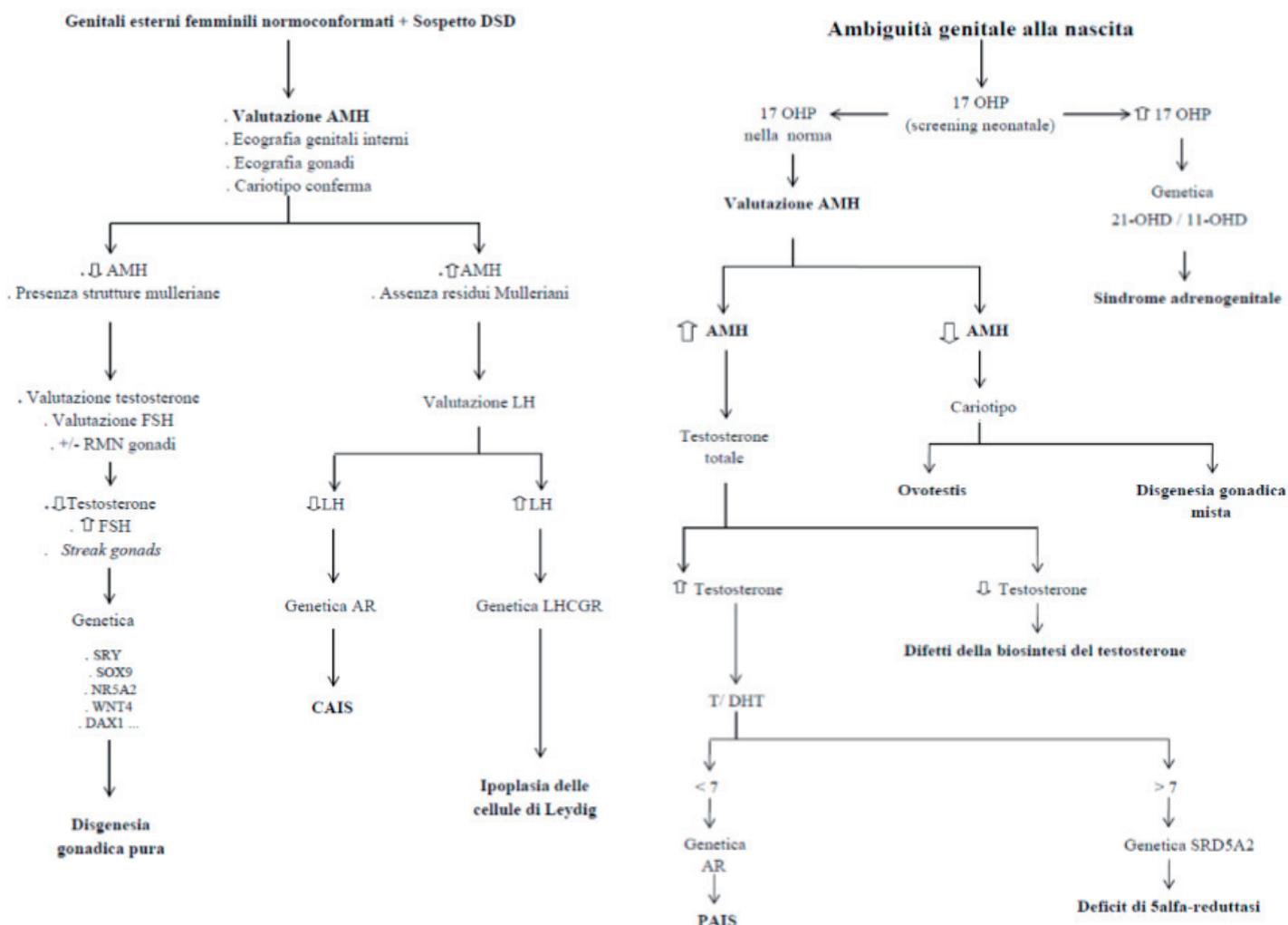
### RISULTATI

Dei pazienti inquadrabili nei DSD: 5 sono risultati affetti da CAIS, 5 da disgenesia gonadica mista, 4 da PAIS, 3 da persistenza dei dotti Mülleriani, 2 da disgenesia gonadica pura, 1 da ovotestis, 1 da ipoplasia delle cellule di Leydig ed 1 da delezione cromosomica [del(2)(q36)]. Il cariotipo era: 46, XY in 15 casi e mosaicismo in 7 casi.

Nei soggetti sani è emersa una differenza statisticamente significativa dei livelli in minipubertà di AMH, FSH, LH, FSH/LH e testosterone totale tra i due sessi, ma non di estradiolo. Nei pazienti DSD, inoltre, si sono evidenziate molteplici differenze statisticamente significative nei livelli ormonali rispetto alle popolazioni di femmine e maschi sani, riassunte nella tabella diagnostica.

DSD	Sexo di confronto	AMH	FSH	LH	FSH/LH	Testosterone	Estradiolo
CAIS	F	↑	↓	≈	≈	≈ / ↑	≈
CAIS	M	≈	≈	↓	↑	↓	≈
PAIS	F	↑	↓	≈	↓	↑	≈
PAIS	M	≈	≈	≈	≈	≈	≈
DGM	F	↑	≈	≈	↓	↑	≈
DGM	M	≈	↑	≈	↑	≈	≈
DGP	F	≈	↑	≈	≈	↓	≈
DGP	M	↓	↑	≈	↑	↓	≈
PdM	F	≈	≈	≈	≈	↑	≈
PdM	M	↓	≈	≈	≈	≈	≈
ICL	F	↑	≈	↑	↓	≈	≈
ICL	M	≈	≈	≈	≈	↓	≈
Ovo	F	ND	≈	≈	≈	↑	≈
Ovo	M	ND	≈	≈	≈	≈	≈
Del2	F	≈	≈	≈	≈	↑	≈
Del2	M	↓	≈	↓	≈	≈	≈

## segue 264 - DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE (DSD): VALUTAZIONE CLINICA, ORMONALE E GENETICA DURANTE LA MINIPUBERTÀ NELLA NOSTRA CASISTICA



### CONCLUSIONI

Le valutazioni clinica, biochimica, di imaging e molecolare della nostra casistica ci ha permesso di creare una tabella e 2 flow-chart diagnostiche applicabili nei DSD nel periodo della minipubertà, allo scopo di ridurre il numero di indagini molecolari richieste dato il loro elevato costo. La loro innovazione è costituita dal ruolo centrale assegnato all'AMH.

La numerosità limitata dei pazienti è dovuta alla quota considerevole di DSD che alla nascita non presenta segni di sospetto (es.: ambiguità genitale). Infatti più dell'80% dei nostri pazienti DSD, sono giunti alla nostra osservazione in epoca tardiva.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 265 - CASO CLINICO: NUOVO APPROCCIO DI TRAPIANTO DI MIDOLLO IN UN BAMBINO CON ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED

*Annalisa Deodati* <sup>(1)</sup> - *Carla Bizzarri* <sup>(2)</sup> - *Daria Pagliara* <sup>(3)</sup> - *Alice Bertaina* <sup>(3)</sup> - *Franco Locatelli* <sup>(3)</sup> - *Marco Cappa* <sup>(2)</sup>

*Università degli studi di Roma "Tor Vergata", DPUO-UOC di Endocrinologia-Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma, Italia* <sup>(1)</sup>  
*Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", UOC di Endocrinologia, Roma, Italia* <sup>(2)</sup> - *Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", UOC di Ematologia ed Oncologia, Roma, Italia* <sup>(3)</sup>

### DESCRIZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

L'Adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) è una malattia perossisomiale che provoca demielinizzazione cerebrale e disfunzione assonale nel midollo spinale, insufficienza surrenalica e, talvolta, insufficienza testicolare. È causata da mutazione del gene ABCD1 (Xq28) che codifica per una proteina transmembrana dei perossisomi, ALDP. Tale mutazione comporta l'accumulo di elevati livelli di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) e la riduzione dell'ossidazione di questi nei perossisomi.

Descriviamo il caso di un bambino di 9 anni, nato a termine da gravidanza fisiologica, EG 39 settimane + 4 gg, PN 3.150 kg, LN 50 cm, CC 32.5 cm, genitori non consanguinei, giunto alla nostra osservazione per la prima volta all'età di 6 anni per il riscontro di ipoglicemia associata ad iponatremia ed iperpotassiemia, in corso di disidratazione. Veniva posta diagnosi di Morbo di Addison (ACTH>2000 pg/ml, cortisolo ore 8:00 8 ng/ml, renina 127.9 mcU/ml, aldosterone 20 pg/ml) ed avviata la terapia sostitutiva con Idrocortisone e Fluidrocortisone. Inoltre veniva avviata anche terapia di supporto con l'utilizzo di Adrenomix Olio, vitamine e antiossidanti.

L'esame obiettivo e neurologico era nella norma.

Satura 113 cm (25<sup>o</sup>ct), Peso 20.4 Kg (25-50<sup>o</sup>ct)

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Morbo di Addison su base autoimmune versus Adrenoleucodistrofia X-linked.

### INDAGINI I-II livello

Lo screening autoimmunitario (anti-tiroide, anti-ipofisi, anti-surrene) è risultato nella norma.

Il dosaggio dei VLCFA ha mostrato: acido esacosanoico (C26:0) 1.95, rapporto C26/C22 0.072 micromol/L, rapporto C24/C22 1.66 micromol/L.

La RM encefalo ha documentato alterazioni a carico della sostanza bianca della corona radiata sinistra e in regione periventricolare posteriore prevalentemente a sinistra; reperti indicativi di adrenoleucodistrofia.

Lo studio elettroencefalografico ha documentato un'alterazione del segnale come da parziale compromissione del tronco cerebrale.

### DIAGNOSI E TERAPIA

La diagnosi è pertanto di X-ALD con iniziale compromissione neuroradiologica. Pertanto il bambino è stato sottoposto a trapianto di midollo HLA-apolidentico dalla madre, mediante un approccio innovativo ovvero dopo selezione negativa dei T linfociti alfa/beta positivi e dei B linfociti CD19 positivi seguito da add-back di BPX-501 (linfociti T geneticamente modificati con il gene per la Caspasi9-inducibile). Nessuna complicanza veniva riscontrata. A 12 mesi dal trapianto di midollo è stato documentato un miglioramento del quadro neuroradiologico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 289 - SINDROME DI TURNER E STATURA FINALE: INFLUENZA DELLA DOSE DI SHOX E DELLA TERAPIA CON GH

*Emanuela Scarano - Valeria Marchese - Martina Tassone - Rita Ortolano - Annamaria Perri - Federica Tamburrino  
Laura Mazzanti*

*U.O. Pediatria, Programma di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia*

### OBIETTIVI

La bassa statura è uno dei segni caratteristici della sindrome di Turner (ST) e l'aploinsufficienza del gene SHOX sembra essere un fattore determinante. La terapia con GH ha una positiva sulla crescita e sulla statura finale (SF). Scopo del nostro studio è quello di valutare come la dose di SHOX possa influenzare la SF delle pazienti ST trattate con GH.

### METODI

In 170 soggetti con ST e SF abbiamo studiato la dose di SHOX. La dose di SHOX è stata determinata sul cariotipo come contributo allelico totale o attraverso MLPA. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi in base agli anni di GH-terapia: gruppo A (27 pazienti) no GH-terapia; gruppo B (56 pazienti) GH-terapia < 6 aa; gruppo C (96 pazienti) ≥ 6 aa. In 34 pazienti la dose di SHOX era > 1. Sono stati valutati: altezza (cm e SDS) pre-terapia e alla SF, VC, TH, guadagno staturale.

### RISULTATI

La SF è risultata significativamente superiore nel Gruppo C -  $153.9 \pm 4.9$  rispetto agli altri gruppi terapia: Gruppo A -  $142.08 \pm 5.8$  cm e Gruppo B -  $149.6 \pm 6.3$  cm ( $F=43.9$ ;  $p=0.0000$ ), come pure il guadagno staturale ( $F=4.48$ ,  $p=0.0128$ ). La dose di SHOX si è rivelata influenzare significativamente la SF nei soggetti trattati con GH, in particolare i trattati più a lungo (Gruppo C) ( $F=43.9$ ;  $p=0.00001$ ). I soggetti del Gruppo C e con dose di SHOX > 1 hanno mostrato una SF più vicina alla TH rispetto ai soggetti con aploinsufficienza del gene ( $-5.2 \pm 3.9$  cm vs di  $6.8 \pm 5.9$  cm). All'analisi di regressione multipla, la SF sembra essere influenzata positivamente dalla VC al 1° anno di terapia, la durata della terapia, TH, la dose di SHOX ( $p = 0.01$ ) e negativamente dalla comparsa del menarca.

### CONCLUSIONI

SHOX è un gene che agisce in modo dose-dipendente. Nelle pazienti con ST una dose di SHOX > 1 sembra contribuire in modo indipendente alla FH ed al guadagno staturale. La dose di SHOX sembra quindi essere un elemento ulteriore e indipendente, in associazione alla terapia, da prendere in considerazione nella valutazione della previsione accrescitiva.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 292 - CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (CAH), RESULTING FROM MUTATIONS IN CYP11B1

*Maria I. New*

*Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Pediatrics, New York, NY, USA*

Congenital adrenal hyperplasia (CAH), resulting from mutations in *CYP11B1*, a gene encoding 11 $\beta$ -hydroxylase, represents a rare autosomal recessive Mendelian disorder of aberrant sex steroid production. Unlike CAH caused by 21-hydroxylase deficiency, the disease is far more common in the Middle East and North Africa, where consanguinity is common often resulting in identical mutations. Clinically, affected female newborns are profoundly virilized (Prader score of 4/5), and both genders display significantly advanced bone ages and are oftentimes hypertensive. We find that 11-deoxycortisol, not frequently measured, is the most robust biochemical marker for diagnosing 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. Finally, computational modeling of 25 missense mutations of *CYP11B1* revealed that specific modifications in the heme-binding (R374W and R448C) or substrate-binding (W116C) site of 11 $\beta$ -hydroxylase, or alterations in its stability (L299P and G267S), may predict severe disease. Thus, we report clinical, genetic, hormonal, and structural effects of *CYP11B1* gene mutations in the largest international cohort of 108 patients with steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency CAH.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 4 - CASO CLINICO: UN CASO DI DIABETE COMPLICATO DA MUCORMICOSI RINOCEREBRALE TRATTATA CON POSACONAZOLO A LUNGO TERMINE E TERAPIA CSII

*Francesca Silvestri - Gioella Iaci - Valeria Tromba - Luigi Tarani - Francesco Costantino*

*Università Sapienza di Roma, Policlinico Umberto I, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Roma, Italia*

La Zigomicosi Rinocerebrale è un'infezione fungina opportunistica, con tasso di mortalità fino all'85%. Si presenta in pazienti con immunodeficienze o diabete scompensato. La zigomicosi rinocerebrale si può presentare con paralisi di un nervo cranico, edema facciale o periorbitale, cecità, proptosi oculare, cellulite periorbitale, epistassi, cefalea, rinorrea, riduzione del livello di coscienza, disartria e otalgia. Riportiamo il follow up di una ragazza affetta da Diabete Mellito tipo 1 (DM1) e infezione da Zigomiceti per la quale è stata eseguita terapia a lungo termine con Posaconazolo (POS).

Una ragazza di 14 anni con DM1 scompensato (HbA1c 11.1%) ha presentato una sintomatologia caratterizzata da: odontalgia, edema facciale, ecchimosi periorbitale sinistra con riduzione dell'acuità visiva e della visione a colori, non responsiva a terapia antibiotica empirica. La RMN cerebrale ha evidenziato un ispessimento della mucosa dei seni paranasali, la biopsia ha mostrato un infiltrato infiammatorio da Zigomiceti. È stato iniziato il trattamento con Amfotericina B liposomiale (L-AmB), sostituita dal solo Posaconazolo per l'insorgenza di effetti collaterali. L'infezione ha portato all'atrofia del nervo ottico e paralisi del 7° nervo cranico con conseguente cecità e paralisi facciale omolaterale. È stata sostituita la terapia insulinica multiniettiva con il microinfusore, associato al monitoraggio in continuo della glicemia con miglioramento del controllo glicometabolico. Dopo 6 mesi, la RMN non ha evidenziato segni di progressione o riattivazione dell'infezione ed è stato sospeso il POS. A 12 mesi di follow-up l'endoscopia nasale ha dimostrato la presenza di *Aspergillus Niger*, trattata con Voriconazolo per tre mesi.

L'associazione tra L-AmB e POS si è rivelata la terapia più efficace contro la zigomicosi rinocerebrale. L-AmB è da preferire per le infezioni che coinvolgono il sistema nervoso centrale. L'associazione L-AmB + POS ha una raccomandazione di grado C.

La RMN di controllo, a quattro anni dall'episodio, ha mostrato un potenziamento del segnale, espressione di possibile riattivazione del processo pachimeningitico. L'endoscopia nasale con biopsia è risultata positiva solo per *Proteus*. Tuttavia è stata reintrodotta la terapia con L-AmB poi sostituita con POS.

Si potrebbe spiegare la possibile riattivazione dell'infezione come conseguenza dello scompenso glicometabolico e, come dimostrato da alcuni studi, della terapia con Voriconazolo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 5 - UNA RARA FORMA DI RITARDO PUBERALE DI ORIGINE GENETICA

*Elena Galazzi - Raffaella Radin - Mirella Moro - Maria Letizia Fatti - Marco Bonomi - Paolo Duminuco - Luca Persani  
Maria Teresa Bonati*

*Istituto Auxologico Italiano, San Luca, Milano, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Maschio di 13 anni e 7 mesi giunto per ritardo puberale, obesità troncolare, epatosteatosi, ipotonia vescicale. Familiarietà per malformazioni scheletriche degli arti superiori nella linea materna (assenza IV e V dito della mano sinistra nella madre, nonno con V dito della mano sottile). Nella madre inoltre ipoplasia mammaria, assente peluria ascellare, ipoidrosi. Sviluppo puberale nel nonno materno a 17 anni. Primogenito di genitori non consanguinei, nato a termine da gravidanza spontanea con taglio cesareo per malposizione fetale. Allattamento artificiale per assente montata latte. Ritardo nell'acquisizione del linguaggio. All'obiettività: SDS BMI +2.28, SDS altezza -1.2, SDS altezza bersaglio +0.2, fronte bassa, sopracciglia orizzontali, naso corto con radice infossata e narici anteverse, palato stretto con premolare in doppia fila, ipoplasia dei capezzoli, micropene, sviluppo secondo Tanner PH1G1. Alle indagini eseguite: gonadotropine ridotte non responsive a stimolo esogeno, con valori di testosterone indosabili; ritardo di età ossea di 6 mesi. Una RMN encefalo, sella turcica e rachide con mezzo di contrasto mostrava peduncolo ipofisario sottile e stirato con andamento orizzontale, conseguente all'aspetto dismorfico del basi-cranio da malformazione di Arnold Chiari tipo 1 (AC1), siringomielia da C7 a D4.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE , INDAGINI DI I E II LIVELLO

Nel sospetto clinico di Ulnar Mammary Syndrome (UMS) eseguiva analisi del gene TBX3, con riscontro della mutazione c.857-858 delCT (p.T286RfsX19) in eterozigosi, presente anche nella mamma e nel nonno, che si traduce in una proteina putativa tronca. Il gene codifica per un fattore di trascrizione della famiglia T-box espresso principalmente nel cuore, ipofisi e gonadi. Negativa l'analisi dei geni FGFR1, PROK2, PROKR2, GnRH1 e GnRH2; cariotipo 46,XY.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Dopo un inefficace tentativo di induzione puberale con testosterone propionato, veniva passato a terapia con gonadotropine con raggiungimento di uno sviluppo completo e normalizzazione dei valori di testosterone totale, che tuttavia tendono a ridursi sotto i livelli di norma alla sospensione dello stimolo. L'insieme di questi dati suggerisce un quadro di ipogonadismo centrale (ICe). Mentre l'ICe è già stato riportato in un altro caso di UMS, l'associazione con AC1 è di primo riscontro. La variante tronca di TBX3 è di nuova descrizione; la sua co-segregazione con fenotipi di diversa gravità nei membri della famiglia ne dimostra l'espressività variabile.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 6 - CASO CLINICO: ORMONE ANTIMULLERIANO E INIBINA B, MARCATORI TUMORALI IN ETÀ PEDIATRICA

*Marianna Rita Stancampiano - Gianni Russo*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

Si presenta in ambulatorio di endocrinologia pediatrica una bambina di 5 anni e 9 mesi, inviata dal Pediatra Curante per recente riscontro di telarca bilaterale. Alla prima visita bimba in ottime condizioni cliniche generali, una singola chiazza caffè-latte di dimensioni subcentimetri che a livello della spalla destra, stadio puberale A1B2P1. Si consigliava esecuzione di esami ematici e strumentali di primo livello. Esami ematici: LH<0.1 mU/ml, FSH<0.1 mU/ml, estradiolo 56 pg/ml; ecografia pelvica: utero di 60x30x24mm, ovaio destro di 16x8mm, ovaio di sinistra 42x32x30=22cc ad ecostruttura solida, poco riflettente, discretamente vascolarizzato alla valutazione color Doppler. Nel sospetto di pubertà precoce periferica eseguita RMN addome inferiore che ha confermato la presenza di una lesione solida in sede annessiale sinistra di 43x30x34 mm; CEA, CA 19.9, Ca125, alfafetoproteina e B-HCG negativi; androgeni nella norma; valori aumentati per età di AMH (18.46 ng/ml) e Inibina B (819.4 pg/ml). Eseguito intervento di annessiectomia sinistra, con diagnosi istologica di Tumore del Cordoni Sessuali con tubuli annulari (SCTAT), immunofenotipo: inibina +; citocheratine AE1-AE3+; WT1+. Nel post-operatorio riduzione significativa dei livelli di AMH, Inibina B ed estradiolo. I tumori dei cordoni sessuali con tubuli annulari (SCTAT) rappresentano una rara variante dei tumori stromali ovarici (circa il 2%) e nel 40% circa dei casi si presentano associati alla Sindrome di Peutz-Jeghers. Quando associato alla sindrome, il SCTAT è solitamente di piccole dimensioni, bilaterale, multifocale e a comportamento benigno; gli SCTAT non sindromici sono solitamente unilaterali, di più grandi dimensioni e possono avere un comportamento maligno in circa il 22% dei casi. La nostra paziente non aveva segni clinici di S. di Peutz-Jeghers, nè familiarità per essa. In letteratura non esiste un protocollo clinico standardizzato di trattamento, data la rarità di queste neoplasie. Senz'altro il trattamento di prima linea è rappresentato dalla chirurgia e successiva sorveglianza clinica. Dopo attenta revisione della letteratura e in base alla nostra esperienza clinica, abbiamo utilizzato come parametri di follow-up oncologico il monitoraggio trimestrale dell'ecografia pelvica e dei livelli sierici di estradiolo, AMH e Inibina B i quali a distanza di 12 mesi dall'intervento si sono sempre mantenuti nella norma.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 7 - FATTORI PREDITTIVI DI ADEGUATA FUNZIONALITÀ OVARICA NELLA SINDROME DI TURNER

*Marianna Rita Stancampiano - Gianni Russo*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

Obiettivo dello studio è stato quello di indagare, nelle bambine affette da Sindrome di Turner, i parametri clinici, ormonali e strumentali predittivi di pubertà spontanea in età prepubere e di insufficienza ovarica prematura (POI) in età post-pubere, in modo tale da creare un percorso clinico personalizzato mirato alla preservazione della fertilità.

### METODI

Sono state reclutate 65 pazienti affette da Sindrome di Turner. In base al cariotipo le pazienti sono state suddivise in tre gruppi: 45, X (n=21); 45,X/46,XX (n= 11); cariotipo miscelaneo in assenza di cromosoma Y (n=33). Lo sviluppo puberale è stato valutato secondo i criteri clinici di Tanner.

### RISULTATI

La prevalenza di pubertà spontanea è risultata significativamente più alta nelle pazienti con mosaicismo rispetto alle pazienti con cariotipo miscelaneo e monosomia. Il livello sierico di ormone antimulleriano (AMH) è risultato significativamente correlato all'assetto cromosomico e alla funzionalità ovarica: 10 su 11 pazienti 45,X/46,XX avevano livelli dosabili di AMH (1.39 ng/ml, [0.67-6.2 ng/ml]), significativamente maggiori rispetto alle pazienti con cariotipo miscelaneo e monosomia; il livello di AMH è risultato significativamente maggiore nelle pazienti con sviluppo puberale spontaneo rispetto alle pazienti con sviluppo puberale indotto ( $p < 0.0001$ ). I livelli di FSH sono risultati negativamente correlati ai livelli di AMH. Un valore di AMH inferiore a 0.42 ng/ml è risultato predittivo di assente sviluppo puberale spontaneo nelle pazienti prepuberi. La rilevazione di follicoli ovarici all'ecografia trans-addominale nelle pazienti prepuberi è risultato significativamente correlato all'insorgenza di sviluppo puberale spontaneo, ad insufficienza ovarica prematura nelle pazienti post-puberi e significativamente correlato ai livelli sierici di ormone antimulleriano.

### CONCLUSIONI

Questo studio conferma che è possibile discriminare quattro fattori (assetto cromosomico, FSH, AMH e presenza di follicoli ovarici all'ecografia trans-addominale) predittivi di sviluppo puberale spontaneo nelle pazienti prepuberi e di POI nelle pazienti post-puberi. La determinazione dei livelli sierici di AMH dovrebbe divenire un esame di routine nella pratica clinica, allo scopo di monitorare la funzionalità ovarica e candidare le pazienti a rischio di POI alla preservazione della fertilità.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 8 - VALUTAZIONE CON EASYPOD™ DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA CON GH IN ETÀ PEDIATRICA E ADOLESCENZIALE: DATI DI UN CENTRO ITALIANO

*Maria Cristina Maggio*<sup>(1)</sup> - *Beatrica Vergara*<sup>(1)</sup> - *Paolo Porcelli*<sup>(2)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", Palermo, Italia*<sup>(1)</sup> - *SIEDP, 2Unità di Endocrinologia, "Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello", Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

L'aderenza condiziona l'efficacia a medio e lungo termine della terapia con GH in pazienti in età evolutiva. Il nostro studio si prefigge di monitorare la terapia con GH, utilizzando il dispositivo elettronico easypod™ e di analizzare correlazioni con efficacia terapeutica e livelli di IGF-1.

### METODI

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sui dati raccolti tramite easypod™ al fine di valutare l'aderenza alla terapia in percentuale di dosi somministrate. In 40 pazienti in età pediatrica affetti da: deficit di GH, S. di Turner, S. di Prader-Willi, IRC, nati SGA, sono state valutate velocità di crescita in cm/anno e incremento della statura in DS durante il follow-up.

### RISULTATI

L'aderenza media era 92.20%, inversamente correlata all'età ( $p=0.023$ ); era superiore nel sottogruppo dei pazienti di 10-13aa. Era inversamente correlata agli anni di terapia ( $p=0.003$ ) e al numero delle somministrazioni/settimana (6 dosi/settimana vs 7 dosi/settimana: 97.26% vs 89.81%:  $p=0.012$ ).

L'efficacia della terapia era documentata dall'incremento in DS per l'altezza dopo 6 mesi di terapia, anche se l'incremento in DS in statura non correlava con l'aderenza. L'aderenza correlava in modo statisticamente significativo con i livelli di IGF-1 ( $p=0.032$ ).

Il 35% riferiva fastidio, il 5% dolore nella sede dell'iniezione: l'intensità del dolore era inversamente correlata all'aderenza ( $p=0.071$ ). L'aderenza era inferiore nei pazienti che si auto iniettavano il GH (80.91%), vs coloro a cui lo somministravano i genitori (95.2%) ( $p=0.002$ ). Il 37.5% usava tutti i siti di iniezione, il 32.5% rifiutava 1 sede, il 12.5% 2 sedi, il 17.5% somministrava il GH in 1 sede. Il numero delle zone rifiutate era inversamente correlato all'aderenza ( $p=0.011$ ); quest'ultima non era correlata al livello di istruzione dei genitori. I dati rilevati dal device corrispondono alla percentuale di aderenza riferita nel questionario solamente nel 65% dei casi.

### CONCLUSIONI

Bambini e adolescenti hanno mostrato un'elevata aderenza alla terapia, valutata tramite easypod™, e correlata all'età dei pazienti, sottolineando la difficoltà di una terapia cronica specie in età adolescenziale. Lo studio sottolinea l'importanza di un device elettronico quale easypod™, che valuti l'aderenza in modo attendibile, superando i limiti di un *self-report* da parte dei pazienti soprattutto per terapie a lungo termine e gestite a domicilio.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 9 - CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE PREDITTIVE DI MUTAZIONE DEL GENE SHOX

*Silvia Vannelli*

Servizio di Auxologia- SSD Endocrinologia Pediatrica, OIRM-AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia

### OBIETTIVI

La mutazione del gene SHOX è presente nel 50-90% dei pazienti con sindrome di Léri-Weill, 22% dei pazienti con bassa statura disarmonica, 3-5% bassa statura idiopatica. Obiettivo dello studio è determinare le caratteristiche radiologiche maggiormente predittive di mutazione del gene SHOX per selezionare con maggior appropriatezza i pazienti a cui richiedere l'analisi molecolare del gene.

### METODI

Sono stati studiati 296 pazienti seguiti per iposomatismo presso un unico centro di Auxologia-Endocrinologia Pediatrica. Criteri di inclusione: statura <3° centile (carte Tanner) e/o rapporto tronco/arti >2.5 SDS (carte Fredricks) e/o statura non compatibile con il bersaglio parentale; escluse endocrinopatie, malattie croniche, S. Turner nelle femmine o altre patologie genetiche note. La ricerca di mutazioni del gene SHOX è stata effettuata tramite metodica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per le delezioni e le duplicazioni, sequenziamento diretto su DNA Analyzer Applied Biosystem per ricerca mutazioni puntiformi. Sono state studiate su 230 RX mano, polso e avambraccio sx le seguenti variabili: età ossea (TW2-RUS), angolo carpale (v.n >130°), slivellamento dell'ulna, lucency, forma metafisi del radio, brevità quarto e quinto metacarpo, tilt ulnare, indice di triangolarizzazione (IT) (v.n.<4 con EO >10.5 F e >11.5 M), aspetto curvo e massiccio del radio.

### RISULTATI

La mutazione del gene SHOX è stata individuata in 52/296 pazienti (17.6%). Sono state analizzate 230 radiografie: 45 appartenenti a soggetti SHOX-D+ (19.6%) e 185 a soggetti SHOX-D- (80.4%).

Variabili radiologiche	SHOX-D -	SHOX-D +	P value
Angolo carpale in gradi	130,3 (8,4)	128,2 (9,9)	P 0,17
Slivellamento ulna in mm	2,6 (1,5)	2,7 (1,6)	P 0,7
<b>Lucency</b>	<b>34,8 %</b>	<b>62,2 %</b>	<b>P 0,001</b>
<b>Metafisi radio curva</b>	<b>28,6 %</b>	<b>62,2 %</b>	<b>P 0,001</b>
<b>Quarto breve</b>	<b>12,1 %</b>	<b>25,0 %</b>	<b>P 0,03</b>
Quinto breve	2,7 %	2,3 %	P 0,7
<b>Tilt ulnare</b>	<b>0,5 %</b>	<b>20,0 %</b>	<b>P 0,000</b>
Avambraccio curvo	81,2 %	90,0 %	P 0,3
<b>Avambraccio massiccio</b>	<b>45,8 %</b>	<b>80,0 %</b>	<b>0,005</b>
Avamb.curvo+massiccio	41,7 %	75,0 %	0,007
IT	6,8 (2,3)	9,5 (4,2)	P 0,002

Stratificando per età emerge che i segni radiologici più precoci, nei soggetti con meno di 10 anni, sono la lucency e il radio curvo e massiccio.

### CONCLUSIONI

Risultano statisticamente associate alla mutazione di SHOX la presenza della lucency, il tilt ulnare, l'indice di triangolarizzazione e il quarto breve in accordo con i dati della letteratura. A queste il nostro studio aggiunge altri due segni predittivi di SHOX+: la presenza di metafisi radiale curva e di radio massiccio e curvo. Aggiungere allo score clinico (score di Rappold) uno score radiologico potrebbe essere utile per individuare i soggetti in cui ricercare la mutazione di SHOX al fine di migliorare la detection rate.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 10 - FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DELLA CRESCITA STATURO-PONDERALE IN BAMBINI AFFETTI DA MALATTIA CELIACA

*Chiara Mameli*<sup>(1)</sup> - *Silvia Montescani*<sup>(1)</sup> - *Dario Dilillo*<sup>(1)</sup> - *Giorgio Bedogni*<sup>(2)</sup> - *Susanna Paccagnini*<sup>(1)</sup> - *Elena Pozzi*<sup>(1)</sup>  
*Cristina Cocuccio*<sup>(1)</sup> - *Gian Vincenzo Zuccotti*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Clinica Pediatrica, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *Centro Clinico Studi Fegato, Unità di Epidemiologia Clinica, Basovizza, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

In questo studio retrospettivo abbiamo valutato la crescita staturoponderale di bambini affetti da MC dalla diagnosi al 5° anno di follow-up.

### METODI

I criteri di inclusione dello studio sono stati: diagnosi di MC secondo i criteri ESPGHAN tra il 2005 e il 2016, età compresa tra 0 e 18 anni, dieta priva di glutine e presenza di misurazioni antropometriche ogni 6 mesi dalla diagnosi fino al compimento del 5° anno di follow-up. I cambiamenti di deviazione standard (DS) per peso, altezza/lunghezza sono stati valutati utilizzando un modello di regressione lineare.

### RISULTATI

Sono stati inclusi 60 bambini caucasici (28 maschi e 32 femmine). 80% dei soggetti ha presentato alla diagnosi atrofia villare moderata/severa (Marsh-Oberhuber 3b o 3c). I cambiamenti di peso e altezza dalla diagnosi (T0) alla fine del follow-up (T5) sono:

- bambini al 25° percentile dell'età alla diagnosi (età media 3.1 anni): da -0.62 (T0) a -0.15 DS (T5) per il peso, da -0.75 a -0.25 DS per altezza/lunghezza.
- bambini al 50° percentile dell'età alla diagnosi (età media 6.1 anni): da -0.37 (T0) a -0.17 DS (T5) per il peso, da -0.39 (T0) a -0.20 DS (T5) per altezza/lunghezza.
- bambini al 75° percentile dell'età alla diagnosi (età media 8.5 anni): da -0.17 (T0) a -0.18 DS (T5) per il peso, da -0.11 (T0) a -0.16 per altezza/lunghezza (T5).

Alla diagnosi il 3/60 (5%) pazienti presentavano un peso < -2 DS, 4/60 (7%) e un'altezza < -2 DS.

Tutti i bambini hanno negativizzato anticorpi anti-tranglutaminasi negativi entro il 12° mese dalla diagnosi.

### CONCLUSIONI

Alla diagnosi i bambini celiaci hanno una riduzione simile nelle DS di altezza e peso.

Il ritardo di crescita è maggiore per i bambini con diagnosi durante la prima infanzia, ma il loro recupero di crescita è maggiore e continua per almeno 5 anni. La prevalenza di bambini con ritardo di crescita severo (peso e/o altezza < 2 DS) è la più bassa riportata ad oggi in letteratura. I bambini con diagnosi più tardiva non presentano ritardo di crescita.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 12 - DIABETE A SCUOLA: FORMAZIONE DEL PERSONALE SCOLASTICO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI GLUCAGONE. DAL PROGETTO SPERIMENTALE ALL'INTERVENTO PERMANENTE

*Dante Cirillo*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Perduca*<sup>(2)</sup> - *Luciana Parola*<sup>(3)</sup>

ASST ovest milanese, G. Fornaroli - Magenta, MAGENTA

### OBIETTIVI

Per poter assicurare ai propri pazienti una frequenza scolastica il più possibile libera da rischi, il personale medico e infermieristico dell'ambulatorio di endocrinologia e diabetologia pediatrica dell'Ospedale di Abbiategrasso (distretti di Abbiategrasso e Magenta) ha realizzato nel periodo 2015 e 2016, in collaborazione con l'ex-ASL MI 1 e con l'associazione sostegno 70, un progetto sperimentale per la gestione dell'ipoglicemia a scuola.

### METODI

Dopo un incontro generale di formazione teorica, rivolto al personale docente e non docente della scuola materna, elementare e media inferiore, si sono tenuti incontri a piccoli gruppi nelle singole scuole.

Il personale è stato formato a riconoscere l'ipoglicemia attraverso i sintomi, a documentarla con l'utilizzo dei reflattometri, a trattarla con la somministrazione di zuccheri per bocca e attraverso l'iniezione di glucagone per via intramuscolare.

Sono state mostrate la preparazione della fiala di glucagone e la corretta modalità di iniezione, con l'ausilio di un cuscinetto di gomma.

Ai partecipanti è stata data la possibilità di effettuare le prove pratiche della misurazione della glicemia con il reflattometro e della somministrazione di glucagone nel cuscinetto.

È stato infine distribuito un questionario di apprendimento.

### RISULTATI

L'adesione al progetto è stata complessivamente soddisfacente.

Sono intervenuti 85 operatori scolastici, provenienti da 6 istituti, sugli 11 invitati.

La percentuale dei partecipanti che ha effettuato le prove pratiche è stata vicina al 90%.

Le percentuali di risposte corrette alle domande del questionario è stata superiore al 90%.

### CONCLUSIONI

La partecipazione di oltre la metà delle scuole interpellate, e la disponibilità ad accedere alla formazione pratica della maggior parte degli operatori intervenuti, dimostrano come attraverso un'adeguata informazione si possano superare timori e resistenze.

Per tale motivo l'ASST ovest milanese, con l'approvazione dell'ATS Milano, ha deciso di proseguire l'intervento, ampliandolo a tutti i suoi distretti, includendo anche il personale delle medie superiori ed estendendo la formazione (sempre su base volontaria) alla somministrazione di insulina per i pazienti non autonomi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 13 - LIVELLI PLASMATICI DI MKRN3 IN PAZIENTI AFFETTE DA PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE E CORRELAZIONE CON I LIVELLI DI ORMONI SESSUALI: UNO STUDIO PILOTA

*Anna Grandone*<sup>(1)</sup> - *Grazia Cirillo*<sup>(1)</sup> - *Marecella Sasso*<sup>(1)</sup> - *Gianluca Tornese*<sup>(2)</sup> - *Caterina Luongo*<sup>(1)</sup> - *Giuseppina Rosaria Umato*<sup>(2)</sup> - *Adalgisa Festa*<sup>(1)</sup> - *Michela Mariani*<sup>(1)</sup> - *Anna Di Sessa*<sup>(1)</sup> - *Emanuele Miraglia Del Giudice*<sup>(1)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi della Campania Luigi Vavittelli, Pediatria, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Institute for Maternal and Child Health - IRCCS "Burlo Garofolo", IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La pubertà precoce centrale (PPC) è definita dallo sviluppo gonadotropino-dipendente dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nelle femmine e prima dei 9 anni nei maschi. Di recente, sono state descritte mutazioni del gene makorin RING-finger protein 3 nella pubertà precoce centrale familiare. I livelli plasmatici di questa proteina si riducono prima della attivazione puberale sia nei maschi sia nelle femmine.

Lo scopo del nostro studio è stato indagare i livelli circolanti di MKRN3 in pazienti con PPC.

### METODI

Studio trasversale di coorte. Abbiamo selezionato un primo gruppo di pazienti affette da PPC idiopatica (n=15) con età media di 7 anni (range: 2-8 years) e comparsa del telarca prima degli 8 anni; un secondo gruppo di controllo di pazienti prepuberi (n=17) di età simile alle pazienti con PPC (età media 6.3 anni, range: 2-8.2); un terzo gruppo di controllo di pazienti selezionate in base ad analogo stadio puberale delle PPC ma con età normale (n=10) con età media di 11.4 anni (range: 9-14). Abbiamo studiato i valori plasmatici di MKRN3, gonadotropine, estrogeni e AMH. Abbiamo analizzato il gene MKRN3 nelle pazienti affette da PPC.

### RISULTATI

Non abbiamo identificato mutazioni del gene MKRN3 nelle pazienti affette da PPC. I livelli plasmatici di MKRN3 sono risultati più bassi nelle pazienti affette da PPC rispetto alle pazienti prepuberi (p: 0.0004) e paragonabili a quelli del gruppo di controllo con analogo sviluppo puberale. Inoltre, i livelli plasmatici di MKRN3 erano inversamente correlati ai valori di BMI (r:-0.35 ; p:0.02), LH (r:-0.35; p:0.03), FSH (r:-0.37;p:0.02) e di estrogeni (r: -0.36; p:0.02).

### CONCLUSIONI

abbiamo dimostrato che le bambine affette da PPC presentano livelli plasmatici di MKRN3 più bassi rispetto alle bambine prepuberi della stessa età e che questi sono inversamente proporzionali alle gonadotropine, agli estrogeni e al BMI. I nostri risultati supportano il coinvolgimento di MKRN3 nella PPC anche in assenza di mutazioni del gene. Inoltre, i nostri dati confermano il ruolo di MKRN3 nel complesso meccanismo di controllo dello sviluppo puberale e suggeriscono la sua interazione con altri fattori che influenzano la pubertà, come la nutrizione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 14 - TERAPIA CON MECASERMINA IN UN BAMBINO CON IPERINSULINISMO CONGENITO DA MUTAZIONE DI INS-R

*Maria Cristina Maggio*<sup>(1)</sup> - *Marcello Vitaliti*<sup>(2)</sup> - *Giuliana Vitaliti*<sup>(1)</sup> - *Fabrizio Barbetti*<sup>(3)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(4)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", Palermo, Italia*<sup>(1)</sup> - *SIP, ARNAS Civico, Palermo, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>  
*ESPE, Roma 2 Università di "Tor Vergata", Roma, Roma, Italia*<sup>(3)</sup> - *SIP, Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", Palermo, Italia*<sup>(4)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

L'uso per fini terapeutici della Mecasermina, insulin-like growth factor 1 (IGF1) umano ricombinante trova indicazione nella terapia della bassa statura di bambini con un deficit primitivo documentato di IGF-1.

Il Leprecaunismo, noto come S. di Donohue, è una rara patologia congenita caratterizzata da insulino-resistenza, severo deficit accrescitivo intra-uterino e post-natale, fenotipie caratteristiche, alterazione del controllo dell'assetto glicemico, con iperinsulinismo e iperandrogenismo associato. L'outcome prognostico è segnato da morte entro il primo anno di vita in quasi tutti i pazienti descritti.

Descriviamo l'outcome di un bambino che attualmente ha 3,5 anni, nato a 35,4 settimane con un ritardo di crescita endouterino severo (peso alla nascita: 1149 gr; lunghezza: 38 cm; circonferenza cranica: 28 cm). Alla nascita presentava facies dismorfica caratteristica, con orecchie a basso impianto, attaccatura bassa dei capelli, ipertricosi, lipoatrofia sottocutanea, ipotrofia muscolare, macrogenitalismo. Dopo la nascita la crescita è stata estremamente stentata con iperglicemia (327 mg/dl) alternata a ipoglicemia (10 mg/dl) anche durante l'infusione endovenosa di glucosio, iperinsulinismo (1000 mcU/dl) ed elevato C peptide (43,41 ng/ml), ipertensione refrattaria alla terapia farmacologica (113/74 mmHg). La madre ha avuto molti aborti precedenti la nascita del piccolo e i genitori sono consanguinei.

Ha iniziato terapia con diazossido alla dose di 5mg/kg/die ed ACE inibitore alla dose di 0,02 mg/kg/die con una risposta parziale.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Nel sospetto di Iperinsulinismo congenito, è stato avviato lo studio del gene del recettore per l'insulina (INS-R).

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Lo studio del gene dell'INS-R ha dimostrato una mutazione in omozigosi: c.3289C>T (CAG->TAG) p.Gln1097Stop (Q1097X).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il deficit accrescitivo ponderale e lineare e l'ipotrofia muscolare si sono accentuate col trascorrere dei mesi e pertanto - è stata iniziata terapia con mecasermina (0,04 mg/kg bis in die). Non sono stati segnalati eventi avversi. La dose del farmaco è stata progressivamente aumentata con incremento della crescita e della forza muscolare. La rarità del caso clinico e la terapia off-label somministrata con buona risposta anche in termini auxologici, identificano nella mecasermina una prospettiva terapeutica in una sindrome con una prognosi estremamente severa.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 15 - CASO CLINICO: RACHITISMO IPOFOSTATEMICO AUTOSOMICO DOMINANTE A ESORDIO PRECOCE.

*Chiara Mameli*<sup>(1)</sup> - *Giulia Rendo*<sup>(2)</sup> - *Luigina Spaccini*<sup>(3)</sup> - *Barbara Scelsa*<sup>(4)</sup> - *Ilaria Cocchi*<sup>(1)</sup> - *Silvia Montescani*<sup>(1)</sup>  
*Elisa Cattaneo*<sup>(3)</sup> - *Gian Vincenzo Zuccotti*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Milano, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi di Milano, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, -*<sup>(2)</sup> - *Università degli Studi di Milano, Dipartimento della Donna, Mamma e Neonato. Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*<sup>(3)</sup> - *ASST-FBF-SACCO, UO Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*<sup>(4)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

M.L., femmina, nata a termine da gravidanza normodecorsa, non problemi perinatali, peso (2800 gr) e lunghezza (48 cm) adeguati per età gestazionale. A 15 mesi ricovero per accertamenti a ipotonia e ritardo motorio. Emocromo, funzionalità tiroidea, lattato, piruvato e sierologia per celiachia sono risultati nella norma. Non alterazioni agli studi neurofisiologici, RMN e TC encefalo.

Giunge alla nostra attenzione all'età di 17 mesi per scarso accrescimento saturo-ponderale insorto dal 6° mese di vita. Alla valutazione clinica si osservava peso e lunghezza rispettivamente pari a 7.8 kg (- 2.2 SD) e 68.5 cm (- 4.08 SD). Facies con volto tondeggiante, fronte alta, ciglia lunghe, sopracciglia arcuate con tendenza a sinofria, fontanella anteriore ampia, non inquadrabile con sindrome nota. Dentizione presente. Emocromo, funzionalità epatorenale, IGF1, screening per celiachia, TSH/FT4 sono risultati nella norma. Cariotipo su 100 metafasi: 46 XX. Test all'arginina e RMN encefalo nella norma. A 22 mesi arresto della crescita staturo-ponderale, peggioramento dell'ipotonia del tronco e degli arti, comparsa di braccialetto e rosario rachitico.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sono state indagate le cause di rachitismo di origine genetica e tumore-indotto.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Agli esami ematochimici evidenza di ipofosfemia (1.3 mg/dl) e aumento della fosfatasi alcalina (1173 U/l). Calce-mia e 1-25-idrossivitamina D nella norma, 25-idrossivitamina D pari a 17 ng/ml e PTH pari a 96 pg/ml. Riscontro di ridotto riassorbimento renale di fosfati (69%), in assenza di calciuria. Agli RX di arti e torace riscontro di marcata e diffusa riduzione della mineralizzazione ossea, riassorbimenti subperiostali, riarrangiamento delle regioni metafisarie delle ossa lunghe, reazione periostale a binario e plurime immagini a scalino. Esclusione di osteomalacia tumore-indotta alla RMN total body. Alle analisi molecolari genetiche rilevata in eterozigosi la variante c.536G>A (p.Arg179Gln) nell'esone 3 del gene FGF23.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

È stata formulata la diagnosi di rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante ed è stata intrapresa terapia orale con fosfato (30 mg/kg/die) e alfacalcidolo (0.026 mcg/kg/die). L'insorgenza di iperparatiroidismo secondario ha complicato il decorso determinando la necessità di ridurre progressivamente il fosfato (10 mg/kg/die) e aumentare alfacalcidolo (0.052 mcg/kg/die). Dopo 6 mesi di trattamento si è assistito a lieve ripresa della crescita, persiste grave ipotonia ed assenza di marcia spontanea.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 16 - OBESITÀ INFANTILE SEVERA CON ESORDIO PRECOCE DI IPERTENSIONE ESSENZIALE

*Chiara Mameli*<sup>(1)</sup> - *Ilaria Cocchi*<sup>(1)</sup> - *Luigina Spaccini*<sup>(2)</sup> - *Monica Mencarelli*<sup>(3)</sup> - *Stefania Mai*<sup>(4)</sup> - *Giulia Rendo*<sup>(1)</sup>  
*Silvia Montescani*<sup>(1)</sup> - *Elisa Cattaneo*<sup>(2)</sup> - *Alessandra Bosetti*<sup>(1)</sup> - *Valentina Giudici*<sup>(5)</sup> - *Sonia Radice*<sup>(6)</sup>  
*Gian Vincenzo Zuccotti*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Milano, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi di Milano, Dipartimento della Donna, Mamma e Neonato, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*<sup>(2)</sup> - *Istituto Auxologico Italiano, Laboratorio di Biologia Molecolare, Ospedale San Giuseppe, Verbania, Italia*<sup>(3)</sup> - *Istituto Auxologico Italiano, Laboratorio di Ricerca Metabolica, Ospedale San Giuseppe, Verbania, Italia*<sup>(4)</sup> - *Università degli Studi di Milano, UO cardiologia, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*<sup>(5)</sup> - *Università degli Studi di Milano, Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L.Sacco, Milano, Italia*<sup>(6)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

M.R srilankese giunge al nostro Ambulatorio di Endocrinologia per obesità insorta dal 4° mese di vita. Nata a 41 sg da genitori non consanguinei, da padre affetto da sindrome metabolica con riferito sovrappeso dai primi anni di vita e da madre sana. Gravidanza normodecorsa, esitata in parto eutocico (peso alla nascita 4.025 kg, 1.61 SD; lunghezza e circonferenza cranica adeguati). Buon adattamento alla vita extrauterina. Allattamento materno esclusivo. Alla prima visita endocrinologica, all'età di 5 mesi, M.R pesava 11,850 kg (4.33 SD), peso-per-altezza >97°cle; non dismorfismi, non strie rubre, sviluppo psicomotorio nella norma. A 6 mesi di vita riscontro di valori di PAS e PAD >99°cle, in assenza di cardiopatie strutturali e di anomalie di conduzione.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sono state considerate le cause di obesità endocrina e genetica e di ipertensione primaria e secondaria.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami volti ad indagare il quadro di obesità (funzione epatorenale, glicemia, HbA1c, profilo lipidico, insulina, HOMA, ecografia addome) sono risultati nella norma. Negativa l'analisi molecolare per la sindrome di Beckwith-Wiedemann, il sequenziamento tramite Next Generation Sequencing di geni candidati per obesità monogenica ha identificato una variante nonsense in eterozigosi del gene per il recettore della leptina (W646X), ereditata dalla madre. Il dosaggio sierico della leptina è risultato elevato sia nella paziente che nella madre. Sono state escluse tutte le cause secondarie di ipertensione (emocromo, elettroliti e proteine urinarie, ecografia urogenitale; renina, aldosterone; TSH/FT4; GH/IGF1; ACTH/cortisolo; prolattina; 17OH-progesterone; catecolammine urinarie delle 24 ore; PTH, 25OH-vitamina D e fundus oculi nella norma). Non anomalie alla RMN total body e alla angio-uro-RMN.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Si tratta di un caso di obesità genetica complicato dall'insorgenza precoce di ipertensione essenziale. È stata iniziata terapia con captopril, associata a furosemide per scarso controllo pressorio. La furosemide è stata sospesa per l'insorgenza di iper-reninemia, verosimilmente dovuta ad un effetto sinergico dei due farmaci. Successivamente valori di pressione sempre adeguati in monoterapia. È stata prescritto divezzamento ipocalorico e successivamente dieta ipocalorica con un discreto controllo del peso corporeo. A 19 mesi M.R pesava 14.4 kg (2.42 SD), peso-per-altezza >97°cle.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 17 - PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE AUTOIMMUNI IN 581 PAZIENTI AFFETTI DA CELIACHIA: DALLA DIAGNOSI A DUE ANNI DI FOLLOW-UP

*Chiara Mameli - Silvia Montescani - Sara Arrigoni - Susanna Paccagnini - Elena Pozzi - Cristina Cocuccio - Ilaria Cocchi  
Giulia Rendo - Gian Vincenzo Zuccotti*

*Università degli Studi di Milano, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

Questo studio retrospettivo valuta la prevalenza delle principali patologie endocrinologiche autoimmuni (tiroidite autoimmune -TA-, diabete mellito tipo 1 -DM1) bambini italiani affetti da celiachia in dieta priva di glutine (DPG) nei due anni successivi alla diagnosi.

### METODI

Le cartelle cliniche di 518 pazienti (354 femmine, 227 maschi) affetti da malattia celiaca diagnostica con criteri ESPGHAN tra il 2005 e il 2016, di età compresa tra 0 e 18 anni, sono state esaminate. In accordo con le linee guida ministeriali il TSH è stato controllato alla diagnosi e ad ogni visita successiva semestrale; quando elevato sono stati valutati gli anticorpi anti-tireoglobulina (anti-TG) e anti-tireoperossidasi (anti-TPO) unitamente ad FT4. La diagnosi di TA è stata effettuata con positività di anticorpi anti-TG/anti-TPO unitamente a pattern tiroideo ecografico disomogeneo. Il morbo di Graves è stato diagnosticato in caso di ipertiroidismo associato a livelli elevati di anticorpi contro il recettore della tireotropina. Ad ogni visita di controllo è stata dosata la glicemia e monitorata la presenza di eventuali segni e sintomi di DM1. La diagnosi di DM1 è stata effettuata secondo i criteri ISPAD.

### RISULTATI

La TA di Hashimoto è stata diagnosticata in 9/581 pazienti (1,5%, 7 femmine), 1/9 alla diagnosi. L'età media dei pazienti alla diagnosi era 11,2 anni (range 7,9 -17,3 anni). Tutti i pazienti sono rimasti asintomatici. In 3/9 pazienti è stato riscontrato un unico valore elevato di TSH alla diagnosi, successivamente hanno presentato eutiroidismo durante il follow-up. 4/9 (44%) hanno presentato ipotiroidismo subclinico con valori di TSH sempre < 10 mUI/ml e volume tiroideo nella norma, 2/9 (23%) hanno sviluppato ipotiroidismo e sono stati trattati con L-tiroxina. Nessun paziente ha sviluppato morbo di Graves. 2/581 pazienti (0,34%) hanno sviluppato DM1.

### CONCLUSIONI

La nostra prevalenza osservata di TA di Hashimoto è risultata inferiore rispetto agli studi fino ad ora pubblicati, risultato attribuibile probabilmente alla metodologia di screening adottata. Il 23% dei pazienti ha necessitato la terapia con L-tiroxina entro 2 anni dalla diagnosi di celiachia. La prevalenza di DM1 bassa nei primi anni successivi alla diagnosi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 20 - TARGET GENE-SEQUENCING PER L'IDENTIFICAZIONE DI CAUSE GENETICHE DI BASSA STATURA

*Caterina Luongo*<sup>(1)</sup> - *Anna Grandone*<sup>(1)</sup> - *Annalaura Torella*<sup>(2)</sup> - *Adalgisa Festa*<sup>(1)</sup> - *Ruggero Coppola*<sup>(1)</sup>  
*Giuseppina Rosaria Umato*<sup>(1)</sup> - *Emanuele Miraglia Del Giudice*<sup>(1)</sup> - *Vincenzo Nigro*<sup>(2)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(1)</sup>

*Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La bassa statura rappresenta un frequente motivo di consultazione medica, tuttavia molti pazienti non ricevono una diagnosi conclusiva. Le nuove tecnologie di sequenziamento genico consentono di analizzare molti geni contemporaneamente. Il nostro obiettivo è stato quello di identificare varianti genetiche in grado di contribuire alla bassa statura in una coorte di bambini con eziologia genetica non nota.

### METODI

Abbiamo reclutato 24 bambini con bassa statura di eziologia non nota (SDS altezza  $-3.3 \pm 0.9$ ) associata o meno a dismorfismi e/o deficit ormonali ed eseguito l'analisi genetica degli esoni di 254 geni utilizzando la tecnologia del target gene next-generation sequencing. Sono stati inclusi geni noti per essere causa di disordini della crescita in quadri sindromici o displasie scheletriche così come geni coinvolti nella biologia delle cartilagini di accrescimento o del signaling del GH.

### RISULTATI

Abbiamo identificato delle nuove varianti verosimilmente patogenetiche in 7 dei 24 (29.1%) pazienti studiati. In questi soggetti sono state individuate 6 varianti missenso rare nei geni *ACAN*, *GLI2*, *SOS1*, *SHOC2*, *FGFR3* ed una delezione frameshift nel gene *TRPV4*. Tutte le varianti sono state confermate con sequenziamento diretto secondo Sanger e studiate nei genitori e familiari dei probandi. La patogenicità di queste nuove varianti è stata analizzata con software di predizione (Polyphen, SIFT e Mutation Tester). In tutti i casi il fenotipo era concorde con la mutazione trovata. Le varianti di *FGFR3*, *SOS1* e *TRPV4* sono risultate essere de novo, le varianti di *SHOC2* e di *SOS1* sono state individuate in coppie padre-figlio affetti; la variante in *ACAN* è stata riscontrata in vari membri di una famiglia con bassa statura familiare. Infine la variante in *GLI2* è stata identificata nella probanda e nel padre, quest'ultimo non affetto, elemento compatibile con la nota penetranza incompleta delle mutazioni di tale gene.

### CONCLUSIONI

Il target gene-sequencing potrebbe essere utile per identificare rapidamente cause genetiche di bassa statura. In ambito clinico tale tecnologia potrebbe offrire diagnosi rilevanti. I costi della metodica e la notevole mole di dati da analizzare rendono essenziale una accurata selezione e descrizione del fenotipo dei pazienti per facilitare l'interpretazione dei dati molecolari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 21 - RACHITISMO VITAMINA-D RESISTENTE DA MUTAZIONE DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D: VARIABILITÀ FENOTIPICA IN DUE SORELLE

*Maria Cristina Maggio*<sup>(1)</sup> - *Giampiero Igli Baroncelli*<sup>(2)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento Universitario Pro.Sa.M.I. "G. D'Alessandro", Palermo, Italia*<sup>(1)</sup> - *U.O. di Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Pediatria, Spedali Riuniti di S. Chiara, Pisa, Pisa, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il rachitismo vitamina-D resistente (HVDRR), è una patologia a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazione del gene del recettore per la vitamina D (VDR). L'esordio del rachitismo è precoce e si può associare alopecia.

Descriviamo il caso di due sorelle con HVDRR, la loro presentazione clinica e la risposta alla terapia.

La primogenita in atto ha 4 anni di età, una ipocalcemia severa e resistente, con scarsa risposta al calcio per via orale somministrato ad alte dosi, ha avuto necessità -nel primo anno di vita- di somministrazione endovenosa di calcio per diversi mesi. La diagnosi è stata posta per l'insorgenza, in assenza di un sospetto clinico, di un episodio convulsivo ipocalcémico, che ha richiesto terapia con calcio ad alte dosi endovena e alte dosi di vitamina D (Calcitriolo con dosi crescenti, sino all'attuale di 250 mcg/die).

Presentava un quadro clinico di rachitismo, alopecia, ipotonia. Aveva ipocalcemia, ipofosforemia, iperparatiroidismo (PTH: 829 pg/ml).

La secondogenita, 11 mesi, era stata valutata al centro nascita per escludere eventuale presenza di ipocalcemia, data la familiarità positiva. I genitori avevano rifiutato di condurre lo studio genetico durante la gestazione. I livelli di calcio, fosforo e magnesio erano risultati nella norma. E' stata chiamata nel nostro centro per lo studio genetico che ha documentato nella piccola la stessa mutazione presente nella sorella. All'età di 7 mesi, pervenuto l'esito della genetica, sono stati nuovamente dosati gli elettroliti, con rilievo di ipocalcemia asintomatica Ca:6.7 mg/dl, Ca<sup>++</sup>: 3.67 mg/dl; P: 3.2 mg/dl; PTH: 559 pg/ml. Ha risposto prontamente alla terapia con calcio e calcitriolo (0,75 mcg/die) per via orale, con una rapida normalizzazione della calcemia (Ca<sup>++</sup>: 4.31 mg/dl). Nonostante non abbia presentato alterazioni scheletriche da rachitismo, ha tuttavia sviluppato alopecia di grado lieve, rispetto alla sorella e, all'età di 11 mesi, ipofosforemia.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Lo studio genetico del VDR ha identificato una mutazione in omozigosi mai descritta prima: c.462+1G>A nel locus di splicing dell'esone 6. Tale mutazione è presente in omozigosi in entrambe le sorelle.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Entrambe le sorelle sono affette da HVDRR e vengono tuttora trattate con calcio e Calcitriolo per os (a dosi più elevate/kg nella primogenita), associate a fosfato per os, per la persistenza di ipofosforemia.

Il report clinico mostra una diversa espressione fenotipica, in due sorelle con lo stesso quadro genetico, di una rara patologia, probabilmente in parte dovuta alla diagnosi precoce, resa possibile per la secondogenita.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 22 - LE ABITUDINI ALIMENTARI DI UN CAMPIONE DI BAMBINI ED ADOLESCENTI DELLA AUSLROMAGNA CON DIABETE TIPO1

*Tosca Suprani*<sup>(1)</sup> - *Vanna Graziani*<sup>(2)</sup> - *Benedetta Mainetti*<sup>(3)</sup> - *Annalisa Pedini*<sup>(4)</sup>

*AUSLROMAGNA, UO Pediatria ospedale Bufalini, Cesena, Italia*<sup>(1)</sup> - *Auslromagna, UO Pediatria Ravenna, Ravenna, Italia*<sup>(2)</sup>  
*Auslromagna, UO Pediatria Forlì, Forlì, Italia*<sup>(3)</sup> - *Auslromagna, UO pediatria rimini, Rimini, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

I pazienti pediatrici con diabete tipo 1 (DMT1) dell'AUSL della Romagna vengono istruiti al calcolo dei carboidrati (CHO) all'esordio o nei mesi immediatamente successivi. Obiettivo dello studio è indagare le abitudini alimentari di un campione di bambini e adolescenti con DMT1.

### METODI

Abbiamo somministrato il questionario integrato nel Progetto SIEDP per l'istruzione al calcolo dei CHO "IOCICONTO" a 104 pazienti con età media 12.2 anni (range 4,1-18,3anni), metà femmine e metà maschi e per il 20% di origine straniera.

### RISULTATI

L'84% dei pazienti fa regolarmente colazione e merenda, le femmine adolescenti saltano più facilmente i pasti. Il 42% del campione consuma più di due porzioni di frutta al giorno, i bambini stranieri ne consumano una e gli adolescenti mangiano poca frutta. Il 48% dei bambini italiani e il 68% degli stranieri consumano più di due porzioni di verdura al giorno. Il 32% dei bambini italiani e il 17,5% dei bambini stranieri mangiano prodotti integrali quotidianamente. Il 55,5% dei pazienti consuma carne rossa e il 51% consuma carne bianca 1 volta/settimana, i maschi ne assumono una quantità maggiore rispetto alle femmine. Solo il 19,5% dei bambini consuma il pesce due volte/settimana. Il 31,5% dei bambini consuma insaccati 2 volte/settimana e il 33,5% oltre tre volte. Il 90% dei pazienti usa come condimento olio d'oliva. Il 90% dei bambini beve acqua ai pasti ma i bambini stranieri bevono spesso bevande zuccherate; il 70% dei pazienti consuma bevande light fuori pasto. Il 31% degli intervistati ritiene corrette le proprie abitudini alimentari, il 56% ritiene che qualcosa vada cambiato; i pazienti stranieri sono più critici verso le loro abitudini alimentari. Il 64% degli intervistati fa sport più di tre volte/settimana, meno gli stranieri.

### CONCLUSIONI

I bambini stranieri con diabete consumano rispetto agli italiani più frutta, più verdura, più carne bianca, più pesce, bevono più bevande zuccherate, fanno meno attività sportiva e sono più critici con loro stessi. Gli adolescenti hanno abitudini alimentari complessivamente peggiori rispetto ai bambini. Sarebbe interessante confrontare i dati con analogo campione di bambini ed adolescenti romagnoli senza diabete, per verificare l'efficacia dell'educazione alimentare continua a cui sottoponiamo i nostri pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 23 - APPLICAZIONE DEL MODELLO REGIONE EMILIA ROMAGNA DI PRESA IN CARICO DEL BAMBINO SOVRAPPESO E OBESO: “PROGETTO “BIMBINFORMA-PARMA”

*Gabriella Caselli*<sup>(1)</sup> - *Tommaso Antonetti*<sup>(2)</sup> - *Elisa Piazza*<sup>(2)</sup> - *Michele Pessina*<sup>(2)</sup> - *Vincenzo Acchiappati*<sup>(2)</sup> - *Elena Cerati*<sup>(3)</sup>  
*Sandra Vattini*<sup>(3)</sup> - *Giovani Chiari*<sup>(1)</sup> - *Alberto Anedda*<sup>(2)</sup>

*Azienda USL Parma, Pediatria di Comunità, Parma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Azienda USL Parma, U.O.C. Sviluppo delle Attività Motorie dello Sport-Azienda USL di Parma, Parma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Azienda USL Parma, Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione - Dipartimento Sanità Pubblica AUSL Parma, Parma, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

La Regione Emilia-Romagna nel 2013 ha emanato un modello Regionale di presa in carico del bambino in sovrappeso e obeso che prevede l'applicazione di interventi preventivi e terapeutici attraverso specifiche modalità organizzative dei servizi sanitari da configurarsi come servizi di rete, secondo i principi di integrazione e multidisciplinarietà al fine di assicurare inquadramento diagnostico e trattamento dei soggetti a rischio.

Il progetto si è concretizzato, nel 2015 presso l'AUSL di Parma, con l'apertura dell'ambulatorio provinciale BIMBINFORMA-PARMA deputato alla presa in carico del bambino obeso e del suo nucleo familiare, nell'intento di favorire un calo del BMI attraverso un cambiamento duraturo dello stile di vita.

### METODI

È stato costituito un team multidisciplinare formato da: Pediatra di Comunità (PDC), Medico Sportivo (MS), Nutrizionista, Psicologo e laureati in Scienze Motorie (LSM). Nel periodo novembre 2015/ Dicembre 2016 sono stati presi in carico 84 bambini portatori di un BMI compreso tra 30-35 all'età di 18 anni secondo le soglie IOTF(criterio di eleggibilità)

Al primo incontro i bambini sono stati sottoposti a valutazione auxologica, delle abitudini alimentari e motorie, mentre nelle 4 settimane successive hanno seguito:

- programmi di attività fisica prescritti dal MS, sotto la costante supervisione del LSM
- 2 incontri di counseling nutrizionale con la nutrizionista
- 2 controlli del peso corporeo con il PDC
- a valutazione psicologica quando necessaria

Al termine del ciclo d'incontri i pazienti hanno proseguito lo schema a domicilio, seguiti nel follow-up dal PLS per altri 2 mesi.

### RISULTATI

I dati di un anno di attività hanno evidenziato che l'80% dei bambini aveva concluso il ciclo dei 5 incontri e il 70% di questi era tornato al controllo dopo tre mesi dal compimento del primo ciclo.

A tre mesi è stato riscontrato un calo statisticamente significativo del BMI e del rapporto CV/altezza per i maschi e per le femmine e un incremento dell'attività motoria spontanea e strutturata.

### CONCLUSIONI

I dati preliminari sono soddisfacenti, anche in funzione del follow-up a breve termine, ma richiedono una conferma nel lungo periodo: essi rappresentano comunque uno stimolo importante a proseguire la promozione delle attività di progetto e una loro maggiore diffusione a livello provinciale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 25 - UN CAMPO SCUOLA PIÙ LEGGERO GRAZIE AL FLASH GLUCOSE MONITORING

*Tosca Suprani*<sup>(1)</sup> - *Vanna Graziani*<sup>(2)</sup> - *Martino Marsciani*<sup>(3)</sup> - *Tiziana Piscone*<sup>(4)</sup> - *Emanuela Ravaioli*<sup>(5)</sup>

*Auslromagna, UO Pediatria Ospedale M. Bufalini Cesena, Cesena, Italia*<sup>(1)</sup> - *Auslromagna, UO Pediatria Ospedale S. Maria delle Croci Ravenna, Ravenna, Italia*<sup>(2)</sup> - *Auslromagna, UO Pediatria M. Bufalini, Cesena, Italia*<sup>(3)</sup> - *Auslromagna, Pediatria di Comunità, Cesena, Italia*<sup>(4)</sup> - *Auslromagna, M. Bufalini Servizio dietetica, Cesena, Italia*<sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

Verificare la gestione dell'autocontrollo glicemico di pazienti con diabete tipo1 (DMT1), durante un campo scuola, utilizzando il Flash Glucose Monitoring (FGM) e indagare il grado di apprezzamento dello strumento.

### METODI

Utilizzo del FGM Freestyle Libre (Abbott) al campo estivo 2016 della durata di 7 giorni. Il nostro campione è rappresentato da 22 bambini con DMT1 di Cesena e Ravenna di età 9-13anni (12 maschi e 10 femmine) e 6 adulti ≥18 anni (1 maschio e 5 femmine); 13 (11 bambini e 2 adulti) usavano già il FGM prima del campo (30 giorni/mese per tempo medio 8 mesi); gli altri 15 partecipanti hanno provato il FGM per la prima volta. Sono stati elaborati i dati relativi all'andamento glicemico della settimana ed abbiamo somministrato un questionario di gradimento sullo strumento.

### RISULTATI

Lo scarico dati ha documentato glicemia media 136 mg/dl (range 81-206 mg/dl), HbA1c stimata 6,4% (4,4-8.8%), AUC>140 mg/dl 38% (1-78%), AUC<70 mg/dl 12% (2-35%). Mediamente ogni partecipante ha effettuato 23 scansioni/die (range 6-48/die). Gli eventi ipoglicemici per paziente per settimana sono stati in media 11 (4-27/settimana) con tempo medio di durata di 99 minuti/episodio (range 49-149 minuti).

I maggiori vantaggi dello strumento risultano essere la minor necessità di misurazioni glicemiche capillari e una maggiore autonomia nella gestione. Oltre il 90% dei partecipanti dichiara di non avere riscontrato problemi di portabilità; il fatto che renda il diabete più visibile viene ritenuto un problema dal 36% dei pazienti (70% femmine). I pazienti che usavano il FGM prima del campo dichiarano di aver ridotto le glicemie da 7-10/die a 1-2/die e di eseguire mediamente 14 scansioni/die, danno un giudizio sull'attendibilità dello strumento di 8,5 e un voto complessivo di 8,8 su scala di 10. Tutti i partecipanti ritengono che ci siano aspetti da migliorare: l'accuratezza (11%), la visibilità (18%) e il costo (68%).

### CONCLUSIONI

Durante il campo il FGM ha reso possibile un maggior numero di controlli glicemici diurni e notturni, riducendo il monitoraggio capillare e agevolando sia i ragazzi che gli operatori. Lo strumento è risultato ben tollerato e il giudizio complessivo dei pazienti è positivo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 27 - CASO CLINICO: TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA NELLA MALATTIA DI DENT

*Elisa Guidoni<sup>(1)</sup> - Federica Lotti<sup>(1)</sup> - Ursula Geronzi<sup>(1)</sup> - Maddalena Cioni<sup>(1)</sup> - Giovanna Municchi<sup>(2)</sup>*

*Università degli Studi di Siena, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Siena, Italia<sup>(1)</sup> - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Siena, Italia<sup>(2)</sup>*

### INTRODUZIONE

La malattia di Dent è una tubulopatia prossimale X-legata caratterizzata da proteinuria a basso peso molecolare, ipercalciuria, nefrocalcosi, nefrolitiasi e insufficienza renale progressiva. La prevalenza non è nota; è stata descritta in 250 famiglie. La presenza di ritardo di crescita staturale è una caratteristica comune.

### CASO CLINICO

Riportiamo il caso di un ragazzo affetto da malattia di Dent, trattato con ormone della crescita (GH). All'età di 6 anni, in seguito a valutazioni genetiche e nefrologiche, è stata posta diagnosi di malattia di Dent tipo 1, causata da mutazione del gene CLCN5. Il ragazzo presentava lieve ritardo mentale e bassa statura marcata (< -3 DS), in aggiunta alle alterazioni tipiche della sindrome renale. Data l'insufficienza renale cronica, all'età cronologica di 11 anni e 6 mesi è stata iniziata terapia con GH (40 mcg/kg/die). L'età ossea all'inizio della terapia risultava corrispondente a 9 anni, l'altezza 124 cm (-3.6 DS). Il valore della IGF-I (Insulin-like Growth Factor) mostrava livelli molto bassi: 57,8 ng/ml (v.n. 88-770). La clearance della creatinina risultava 81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (v.n. 2-12 anni 89-165). Dopo sei mesi di trattamento con GH l'altezza risultava 128,8 cm (-3.1 DS), i livelli di IGF-I erano aumentati a 150 ng/ml e la clearance della creatinina migliorata a 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (v.n. > 12 anni 70-120). Dopo 1 anno di trattamento con GH l'altezza risultava 132 cm (-2.9 DS), i livelli di IGF-I erano aumentati a 177 ng/ml e la clearance della creatinina nettamente migliorata a 109 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dopo 2 anni di trattamento con GH l'altezza risultava 138,5 cm (-2.8 DS), i livelli di IGF-I erano aumentati a 393 ng/ml e la clearance della creatinina nettamente migliorata a 119 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

I nostri risultati evidenziano effetti benefici del trattamento con GH sulla velocità di crescita e sui parametri di funzionalità renale. Un follow-up a lungo termine è comunque necessario per poter confermare questi positivi risultati preliminari.

### CONCLUSIONI

Il trattamento con GH deve essere considerato nei bambini con malattia di Dent e bassa statura perché può avere effetti estremamente positivi sulla crescita staturale e sulla funzionalità renale. In letteratura sono stati riportati solo tre casi di bambini affetti da malattia di Dent trattati con GH, e tutti hanno mostrato risultati incoraggianti. Purtroppo, l'esiguo numero dei pazienti non permette di raggiungere conclusioni definitive sull'effetto benefico del trattamento con GH.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 28 - CASO CLINICO: INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA IN DUE PAZIENTI CON SINDROME DI RETT

*Domenico Corica*<sup>(1)</sup> - *Tommaso Aversa*<sup>(1)</sup> - *Gabriella Di Rosa*<sup>(2)</sup> - *Emilia Troise*<sup>(2)</sup> - *Filippo De Luca*<sup>(1)</sup>  
*Malgorzata Wasniewska*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Messina, U.O.C. Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Messina, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi di Messina, U.O.C. Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Messina, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO – STORIA CLINICA - SINTOMATOLOGIA

La sindrome di Rett (RTT) è una patologia progressiva dello sviluppo neurologico, prevalente nel sesso femminile. La mutazione del gene codificante per la proteina *Methyl-CpG-binding protein 2* (MeCP2), localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28), è implicata in circa il 95% dei casi di RTT classica. Non ci sono studi in letteratura sulla funzionalità gonadica di questi pazienti.

Presentiamo i casi di due ragazze affette da RTT (con mutazione *de novo* di MeCP2), inviate alla nostra attenzione all'età di 19 (paziente 1) e 11.6 anni (paziente 2), per irregolarità del ciclo mestruale in forma di amenorrea secondaria. Entrambe hanno avuto uno sviluppo puberale spontaneo regolare con menarca rispettivamente all'età di 11 e 10.3 anni. Inoltre, presentavano entrambe un quadro clinico di obesità (BMI DS +2.4), associato ad iperandrogenismo clinico nella paziente 1.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

In entrambi i casi, il primo sospetto diagnostico è stato quello di irregolarità mestruali correlate con l'eccesso di peso. Pertanto, sono state ricercate eventuali alterazioni della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

### INDAGINI DI I e II LIVELLO

Gli esami di I livello documentavano in entrambi i casi: gonadotropine basali lievemente superiori alla norma ed estradiolo decisamente inferiore alla norma rispetto allo stadio puberale; steroidi surrenalici, prolattina, funzionalità tiroidea e sierologia per celiachia nella norma.

Le pazienti venivano sottoposte ad ecografia pelvica risultata nella norma, ed a test LHRH che in entrambe documentava una esaltata risposta dei valori di FSH ed in particolare di LH (picco LH 169.95mUI/ml nella paziente 1 e 84.36mUI/ml nella paziente 2).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il quadro clinico ed ormonale permetteva di porre diagnosi di ipogonadismo ipergonadotropo.

Inoltre, abbiamo avanzato l'ipotesi di insufficienza ovarica primaria (POI), in quanto i geni FMR1 (fragile X mental retardation 1) ed FMR2, spesso causa delle forme di POI di origine genetica, in relazione alla loro localizzazione (rispettivamente Xq27.3 e Xq28) potrebbero essere implicati nella POI in soggetti RTT.

Pertanto, in entrambe è stata eseguita indagine genetica per la ricerca di pre-mutazioni del gene FMR1 e/o delezioni del gene FMR2, di cui attendiamo l'esito.

Intanto, entrambe le pazienti hanno iniziato un trattamento dietetico e la paziente 1 anche terapia estroprogestinica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 30 - DAL LIVELLO DELLA DISFUNZIONE TIROIDEA DIPENDE LA DOSE DI MANTENIMENTO DI L-TIROXINA NEI BAMBINI CON IPOTIROIDISMO PERMANENTE

*Laura Cannavò - Giuseppina Zirilli - Mariella Valenzise - Domenico Corica - Simona Santucci - Tommaso Aversa  
Filippo De Luca - Malgorzata Wasniewska*

*Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi"- U.O.C. di Pediatria, Messina, Italia*

### OBIETTIVI

L'obiettivo di questo studio è confrontare il fabbisogno kg/die di LT4 durante il follow-up in bambini (età media  $14.6 \pm 2.6$  anni) con ipotiroidismo permanente primario e centrale, valutando la dose di farmaco necessaria per mantenere l'eutiroidismo clinico e biochimico.

### METODI

Studio trasversale e retrospettivo che valuta la funzionalità tiroidea (FT4, TSH per IC e AI e FT4 per IP) e la posologia media di LT4 kg/die in 67 bambini precedentemente diagnosticati per ipotiroidismo conclamato e permanente, in terapia sostitutiva con LT4 da almeno tre anni (media  $8.2 \pm 5.2$  aa) e con buona compliance. La popolazione dello studio consiste di: 23 pazienti con IA, 22 pazienti con IC (14 con disgenesi tiroidea e 8 con disormonogenesi) e 22 bambini con IP (13 con panipopituitarismo primario e 9 con panipopituitarismo secondario a neoplasia).

### RISULTATI

L'IA, per mantenere l'eutiroidismo, necessita di dosi di LT4 ( $1.4 \pm 0.4 \mu\text{g/kg/die}$ ) significativamente più basse in confronto con IC ( $1.7 \pm 0.4 \mu\text{g/kg/die}$ ) ed IP ( $1.9 \pm 0.5 \mu\text{g/kg/die}$ ) ( $p=0.01$  e  $p=0.008$ ); mentre la differenza di dose terapeutica tra IC ed IP non raggiunge la significatività statistica ( $1.9 \pm 0.5$  vs  $1.7 \pm 0.4$ ,  $p=0.2$ ). Inoltre, il fabbisogno kg/die di LT4 è risultato sovrapponibile nei sottogruppi di IC da disgenesi e da disormonogenesi ( $1.6 \pm 0.3$  vs  $1.7 \pm 0.6$ ,  $p=0.1$ ) e nei sottogruppi di IP primario e secondario ( $1.8 \pm 0.8$  vs  $1.9 \pm 0.5$ ,  $p=0.3$ ). La dose media di mantenimento di LT4, in tutte le forme di ipotiroidismo permanente della nostra popolazione, non correla né con FT4 né con l'età dei pazienti. Il valore medio di FT4 è risultato simile in tutti i gruppi, così come il valore di TSH nell'IC e nell'IA.

### CONCLUSIONI

Il livello di disfunzione tiroidea responsabile dell'ipotiroidismo permanente influisce sul fabbisogno kg/die di LT4 in età pediatrica. Per poter mantenere una condizione di eutiroidismo, il gruppo con IP richiede dosi kg/die più alte rispetto agli altri gruppi. Inoltre, sia l'IP che l'IC hanno bisogno di dosi terapeutiche significativamente più elevate rispetto all'IA, che necessita invece delle dosi di LT4 più basse in assoluto.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 32 - ESISTONO FATTORI PREDITTIVI DI PUBARCA PREMATURO?

Paolo Cavarzere - Margherita Mauro - Diego Ramaroli - Rossella Gaudino - Franco Antoniazzi

Azienda Ospedaliera di Verona, Dipartimento Materno Infantile, Verona, Italia

### OBIETTIVI

Il pubarca prematuro si definisce come la comparsa di peluria pubica prima degli 8 anni nelle femmine e dei 9 anni nei maschi. L'eziologia è sconosciuta. È stato ipotizzato che, mediante l'incremento della produzione degli androgeni, una precoce maturazione della zona reticolare del surrene possa esserne alla base. Nei bambini con normali livelli di androgeni, il pubarca prematuro potrebbe invece essere secondario a un'ipersensibilità dei follicoli peliferi agli ormoni steroidei. Al momento non sono noti fattori predittivi in grado di identificarne l'evoluzione.

L'obiettivo di questo studio è pertanto di valutare l'eziologia del pubarca prematuro, identificandone i fattori predittivi in una numerosa popolazione di bambini.

### METODI

Sono stati valutati tutti i bambini nati tra il 2001 e 2014 inviati presso il nostro Servizio di Endocrinologia Pediatrica per pubarca prematuro. In tutti i casi è stata eseguita una valutazione dell'età ossea e se questa era aumentata i bambini venivano sottoposti a esami ormonali di secondo livello, per identificare l'eziologia del pubarca.

### RISULTATI

Sono stati studiati 334 bambini (271 femmine, 63 maschi) con pubarca prematuro. Nella maggior parte dei casi (92.5%) l'eziologia è risultata essere idiopatica, nel 6.6% dei casi secondaria a una pubertà precoce centrale, mentre nel 0.9% dei pazienti era presente una forma di iperplasia surrenalica congenita non classica. L'unico fattore predittivo identificato per il pubarca prematuro idiopatico è stato il BMI.

### CONCLUSIONI

Nella maggior parte dei casi il pubarca prematuro è idiopatico e secondario a un incremento del BMI. Elevati livelli di DHEAS ( $>40 \mu\text{g/dL}$ ) e di  $\Delta 4$ -androstenedione ( $>0.81 \text{ ng/mL}$ ) sono risultati indicativi di una rapida evoluzione del pubarca.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 33 - QUANDO IL FENOTIPO NON È COMPATIBILE COL GENOTIPO: ANALISI DELLE DUPLICAZIONI DEL GENE CYP21A2

*Michela Mariani*<sup>(1)</sup> - *Anna Grandone*<sup>(1)</sup> - *Caterina Luongo*<sup>(1)</sup> - *Flora Micillo*<sup>(1)</sup> - *Marcella Sasso*<sup>(1)</sup> - *Paola Concolino*<sup>(2)</sup>  
*Emanuele Miraglia Del Giudice*<sup>(1)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(1)</sup>

*Clinica Pediatrica / DAI Materno-infantile, Università Degli Studi Della Campania "Luigi Vanvitelli" / Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica, Policlinico "A. Gemelli" / Università "Cattolica Del Sacro Cuore" / Laboratorio di Biologia Molecolare, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Presentiamo un caso di un bambino di sei anni, giunto alla nostra osservazione all'età di circa due anni che, nonostante la diagnosi prenatale di sindrome adreno-genitale (SAG) classica con perdita di sali e un fratello maggiore affetto da SAG, non ha sviluppato il fenotipo atteso.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Alla nascita il paziente si presentava sano, con genitali maschili fisiologici ed assente iperpigmentazione scrotale. L'analisi prenatale aveva evidenziato la presenza in eterozigosi di una mutazione I2splice (paterna) e una p.Q318X (materna) nel gene CYP21A2, assetto compatibile con il quadro di eterozigote composto, come nel fratello maggiore affetto da SAG (diagnosticata a due settimane di vita per crisi surrenalica). Pertanto, veniva iniziata la terapia sostitutiva con idrocortisone e fluoroidrocortisone.

Durante il follow-up, il paziente ha presentato un accrescimento regolare e livelli persistentemente bassi di 17OH-progesterone, Delta-4-Androstenedione e Testosterone, nonostante una progressiva diminuzione della posologia della terapia steroidea.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Vista l'incongruenza tra il quadro clinico-laboratoristico e la patologia, veniva eseguita una seconda analisi molecolare con metodica quantitativa (MLPA) per rilevare la presenza di duplicazioni del gene CYP21A2. Diversi studi in letteratura riportano come la maggior parte degli individui affetti dalla mutazione p.Q318X sono portatori di una duplicazione in trans del gene, con una conseguente adeguata attività enzimatica. La nuova analisi genetica identificava la presenza della mutazione paterna I2splice e della duplicazione materna del gene CYP21A2 sull'allele portatore della variante p.Q318X. L'aplotipo trimodulare veniva confermato anche nella madre, evidenziando la presenza della mutazione p.Q318X in omozigosi, ma associata a duplicazione solo su uno dei due alleli.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Essendo presente una copia wild-type del gene attivo, il genotipo del nostro paziente era quindi compatibile con lo stato di portatore sano. La terapia steroidea è stata pertanto sospesa. In conclusione, una duplicazione del gene CYP21A2 deve essere sempre sospettata quando i dati clinici ed ormonali non coincidono con la diagnosi genetica. Inoltre, poiché i soggetti portatori della mutazione p.Q318X presentano spesso una duplicazione del gene, l'analisi molecolare dovrebbe essere mirata per rilevare la presenza di un aplotipo trimodulare, anche in presenza di parenti affetti, per evitare errori sia nella diagnosi genetica di SAG che nella valutazione del rischio riproduttivo dei familiari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 34 - RIPRISTINO MEDIANTE CRISPR/CAS9 DELLA PRODUZIONE DI INSULINA DA PARTE DI CELLULE BETA DERIVATE DA STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE DI UN PAZIENTE CON DIABETE NEONATALE DA MUTAZIONE INS OMOZIGOTE

Shuangyu M<sup>(1)</sup> - Ryan Viola<sup>(1)</sup> - Valentino Cherubini<sup>(2)</sup> - Fabrizio Barbetti<sup>(3)</sup> - Dieter Egli<sup>(1)</sup>

Columbia University, Naomi Berrie Diabetes Center, New York, Stati Uniti D'America<sup>(1)</sup> - Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, SOD Diabetologia Pediatrica, Ospedale Salesi, Ancona, Italia<sup>(2)</sup> - Università Tor Vergata, Dip. di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Roma, Italia<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Il diabete neonatale permanente (PNDM) può essere causato sia da mutazioni eterozigoti del gene dell'insulina (*INS*) ad effetto proteotossico sia da mutazioni recessive, a perdita di funzione, nello stesso gene. Al momento, l'unica terapia per questi pazienti consiste in iniezioni di insulina. Scopo del presente studio è verificare la possibilità di ripristinare funzione beta-cellulare mediante correzione genica mediante CRISPR/Cas9 in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) di un paziente con PNDM da mutazione omozigote del gene *INS*.

### METODI

iPSC del paziente sono state generate riprogrammando fibroblasti da biopsia cutanea con metodologia a RNA. La mutazione (*INS* p.0?, c.331C>A) presente nelle iPSc così ottenute è stata corretta mediante sostituzione con single-strand DNA con metodologia CRISPR/Cas9.

### RISULTATI

Utilizzando un protocollo di differenziamento a beta cellule partendo da iPSC (sc-beta cellule), abbiamo confermato l'assenza di produzione di insulina in cellule che esprimono MAFA, Nkx6.1 e sinaptofisina. A seguito di correzione genica mediante CRISPR/Cas9 e differenziamento in sc-beta cellule, abbiamo riscontrato produzione e secrezione stimolata di insulina a livelli comparabili con iPSC da fibroblasti di soggetto con gene *INS* normale. Lo studio funzionale delle sc-beta cellule in topi SCID è in corso.

### CONCLUSIONI

Questi risultati attestano la possibilità di sviluppare sc-beta cellule con funzione ripristinata mediante correzione genica ed aprono concettualmente la strada al loro uso terapeutico -su base individuale- in pazienti in cui il diabete non abbia una causa autoimmune, come il PNDM da mutazioni *INS*.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 35 - CASO CLINICO: TERAPIA CON GH IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI FILIPPI E DEFICIT DI GH

*Elisa Guidoni<sup>(1)</sup> - Gianluca Capecchi<sup>(1)</sup> - Silvia Ferranti<sup>(1)</sup> - Maddalena Cioni<sup>(1)</sup> - Giovanna Municchi<sup>(2)</sup>*

*Università degli Studi di Siena, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Siena, Italia<sup>(1)</sup> - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Siena, Italia<sup>(2)</sup>*

### INTRODUZIONE

La sindrome di Filippi è una condizione rara a trasmissione autosomica recessiva. Le principali caratteristiche cliniche comprendono microcefalia, sindattilia cutanea delle dita delle mani e dei piedi, facies caratteristica con sella nasale prominente ed ampia, ali del naso sottili, micrognazia e impianto alto dei capelli sulla fronte, ritardo mentale e ritardo della crescita. Finora sono stati descritti in letteratura meno di 25 casi, questo è il primo caso di deficit dell'ormone della crescita (GH) associato alla sindrome di Filippi.

### CASO CLINICO

Presentiamo il caso di un bambino affetto da sindrome di Filippi e deficit di GH sottoposto a terapia sostitutiva con ormone della crescita. Il paziente è seguito presso la nostra Clinica dall'età di 8 mesi, per accertamenti in merito a microcefalia, dismorfismi facciali e ritardo della crescita. Il piccolo è nato a 40 settimane di età gestazionale da parto spontaneo da terza gravidanza normodecorsa. In anamnesi familiare, gravidica, del parto, fisiologica e patologica non viene rilevato niente da segnalare, fatta eccezione per minimo ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo neuromotorio (primi sorrisi a 6 settimane, stazione seduta autonoma a 7,5 mesi). Parametri auxologici alla nascita: peso 2730 g (< 3°ct), lunghezza 50 cm (25° ct), circonferenza cranica 32,5 cm (3° ct). All'esame obiettivo il bambino presenta caratteristiche cliniche peculiari: plagiocefalia, capelli sottili con alta attaccatura dei capelli sulla fronte, sopracciglia arcuate, ciglia lunghe, padiglioni auricolari grandi, ampia sella nasale, punta del naso a bulbo con ali del naso sottili, filtro lungo, labbra sottili e mento appuntito, clinodattilia del quinto dito della mano bilaterale, sindattilia del 2°, 3° e 4° dito del piede bilaterale e unghie delle dita dei piedi distrofiche. Sulla base delle caratteristiche cliniche, del ritardo del linguaggio e del ritardo della crescita vengono intraprese indagini genetiche nel sospetto di sindrome di Filippi. L'array-CGH non ha rivelato alcuna mutazione. Tuttavia, sulla base del quadro clinico mostrato dal bambino e dei recenti lavori scientifici sulla mutazione omozigote del gene CKAP2L in pazienti con fenotipo simile, è stato effettuato lo studio di tale gene ed è stata trovata la mutazione omozigote (c.571dupA) del gene CKAP2L, localizzato sul cromosoma 2q24.3-q31.1, per cui è stato possibile porre diagnosi di sindrome di Filippi. A 2 anni e 6 mesi il bambino pesava 9,5 Kg (-3,6 DS) e misurava 81 cm (-2,7 DS), per cui sono stati eseguiti ulteriori accertamenti in merito a bassa statura. L'età ossea (metodo Greulich e Pyle) risultava corrispondente a 1 anno e 6 mesi. Il target genetico risulta di 168 cm (10°ct). La velocità di crescita era di 7,5 cm/anno (-0,6 DS), l'IGF-I risultava di 48,7 ng/ml (v.n. per età 55-286). Sono stati pertanto eseguiti due test di stimolo con arginina per la valutazione della secrezione del GH, risultati entrambi deficitari, e RMN encefalo, risultata nella norma, per cui è stata posta diagnosi di deficit di GH idiopatico ed è stata intrapresa terapia sostitutiva con GH alla posologia di 40 mcg/die. Dopo 6 mesi di terapia con GH l'altezza era 87 cm (-2,2 DS), il peso era 10,9 kg (-2,9 DS). Dopo 1 anno di terapia con GH l'altezza risultava di 90 cm (-2,2 DS), il peso era 11,8 kg (- 2,8 DS), la velocità di crescita era di 9 cm/anno (0,9 DS), l'età ossea risultava corrispondente a 2 anni e 6 mesi e il valore di IGF era incrementato a 260 ng/ml (v.n. per età 55-286). Alla nostra ultima valutazione, dopo 18 mesi di terapia sostitutiva con GH, all'età cronologica di 4 anni, l'altezza era 95,5 cm (-1,8 DS), il peso era 13 kg (-2,4 DS), la velocità di crescita era 8,5 cm/anno (-0,9 DS) ed il valore di IGF-I era 164 ng/ml. Il bambino è tuttora in follow-up presso la nostra Clinica ed ha mostrato un netto miglioramento della produzione del linguaggio ed una buona risposta alla terapia con GH.

### CONCLUSIONI

Questo è il primo caso descritto di terapia sostitutiva con GH in un paziente affetto da sindrome di Filippi e deficit di GH. I nostri risultati preliminari hanno mostrato effetti benefici del trattamento con GH sulla velocità di crescita. Un follow-up a lungo termine è necessario per confermare questi positivi risultati preliminari. La ricerca del deficit di GH deve essere considerata in bambini affetti da sindrome di Filippi e bassa statura, poiché il trattamento con GH può avere effetti estremamente positivi sulla crescita staturale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 37 - CASO CLINICO: OTTIMALE RISPOSTA AUXOLOGICA ALLA TERAPIA CON GH IN SINDROME DI TURNER CON ABERRAZIONE CROMOSOMICA RARA (TRASLOCAZIONE X-AUTOSOMICA)

*Giorgia Pepe - Tommaso Aversa - Rosy Civa - Domenico Corica - Jessica Trombatore - Filippo De Luca  
Malgorzata Wasniewska*

*Università degli Studi di Messina, UOC di Pediatria, Dipartimento di Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi",  
Messina, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Adele, 4 anni, giunge alla nostra osservazione per bassa statura. Nata AGA. Pervietà del dotto di Botallo corretta chirurgicamente all'età di 3 anni. Alla valutazione clinico-auxologica effettuata presso il nostro centro, è emerso un deficit staturale di -2.8 SDS (vs target genetico -1.15 SDS) con sproporzione tronco/arti (SH/H 0.58), associato a fenotipo dismorfico (lineamenti grossolani del volto, ipertelorismo oculare, palato gotico, pterigium colli, attaccatura dei capelli a tridente, cubito valgo).

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Alla luce dell'anamnesi positiva per cardiopatia congenita, dei dati antropometrici e delle peculiarità fenotipiche associate, è stato intrapreso iter diagnostico per bassa statura sindromica.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

L'analisi del cariotipo ha documentato una traslocazione X- autosomica [46 Xt (13:X) (p12;q24)], confermando il sospetto diagnostico di sindrome di Turner. Nella norma funzionalità tiroidea e sierologia per celiachia.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

All'età di 5.5 anni, è stata avviata terapia con GH alla dose stabile di 0,33 mg/kg/settimana, con follow-up auxologico semestrale per i 7 anni complessivi del trattamento. La netta accelerazione della velocità di crescita, registrata in particolare nei primi 4 anni di terapia con GH, ha consentito un guadagno staturale di 31.7 cm in fase prepuberale e di 20 cm nei successivi 3 anni di fase puberale, fino al raggiungimento di una statura finale pari a 159.3 cm, perfettamente in linea con il potenziale genetico della paziente (statura target 156.8 cm). A 9.6 anni Adele ha presentato uno sviluppo puberale spontaneo, con comparsa del menarca a 11.6 anni, seguito da cicli mestruali regolari spontanei almeno fino a 19 anni di età. Durante il trattamento con GH non sono stati registrati eventi avversi ed i livelli di IGF-1, glicemia ed insulinemia si sono mantenuti nel range di normalità.

L'ottimale risposta auxologica, osservata nella nostra paziente, potrebbe essere correlata sia all'avvio precoce della terapia con GH che al cariotipo specifico. La traslocazione X-autosomica è una rara forma di cariotipo turneriano; pertanto, in assenza di dati disponibili in letteratura, non è verificabile l'influenza di tale specifica aberrazione cromosomica sulla prognosi staturale della sindrome.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 38 - DETERMINANTI DELLA HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE (HRQOL) IN ADOLESCENTI OBESI ITALIANI

Adriana Franzese <sup>(1)</sup> - Eugenio Zito <sup>(1)</sup> - Valeria Calcaterra <sup>(2)</sup> - Nicola Corciulo <sup>(3)</sup> - Mario Di Pietro <sup>(4)</sup> - Anna Di Sessa <sup>(5)</sup>  
Roberto Franceschi <sup>(6)</sup> - Maria Rosaria Licenziati <sup>(7)</sup> - Giulio Maltoni <sup>(8)</sup> - Giuseppe Morino <sup>(9)</sup> - Barbara Predieri <sup>(10)</sup>  
Maria Elizabeth Street <sup>(11)</sup> - Giuliana Trifirò <sup>(12)</sup> - Enza Mozzillo <sup>(1)</sup> - Giuliana Valerio <sup>(13)</sup>

Università degli Studi di Napoli Federico II, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Napoli <sup>(1)</sup> - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, UO Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Pavia <sup>(2)</sup> - Ospedale Gallipoli, Centro di prevenzione diagnosi e cura dell'obesità in età evolutiva - UO Pediatria, Gallipoli (LE) <sup>(3)</sup> - Ospedale G. Mazzini, UOC Pediatria e Neonatologia, Teramo <sup>(4)</sup> - Università Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli <sup>(5)</sup> - Ospedale S. Chiara, SC Pediatria, Trento <sup>(6)</sup> - AORN Santobono-Pausilipon, UO Auxologia ed Endocrinologia, Napoli <sup>(7)</sup> - Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, UO Pediatria, Bologna <sup>(8)</sup> - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UO Educazione Alimentare, Roma <sup>(9)</sup> - AOU Policlinico di Modena, UOC di Pediatria - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena <sup>(10)</sup> - Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS, SC Pediatria, Reggio Emilia <sup>(11)</sup> - Azienda Ospedaliera Salvini, UOC Pediatria - Patologia Neonatale e TIN, Rho (Milano) <sup>(12)</sup> - Università degli Studi di Napoli Parthenope, Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Napoli <sup>(13)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare i determinanti socio-economici, legati allo stile di vita e alla gravità dell'eccesso ponderale della qualità di vita collegata alla salute (HRQoL) in un campione ambulatoriale di adolescenti obesi italiani reclutati in uno studio osservazionale multicentrico.

### METODI

210 adolescenti (109 M; età 14,2±1,1 anni; range 13-16) con obesità primaria (BMI ≥ 95° percentile curve di Cacciari et al.), BMI medio 32,4±5,3; BMI SDS 2,3±0,6; scolarità padre 10,6±3,7 anni; scolarità madre 10,8±3,8 anni, sono stati arruolati consecutivamente alla prima visita in 12 centri italiani per la cura dell'obesità pediatrica afferenti alla SIEDP. Lo stile di vita è stato indagato con questionario su attività fisica (quanti giorni alla settimana praticati almeno 60 min in attività fisica moderata/intensa?), sedentarietà (somma ore giornaliere di TV, videogiochi, computer) e qualità della dieta (indice Kidmed). La HRQoL dell'adolescente era valutata con il PedsQL™ versione 4, modulo 13-18 anni, composto da 4 scale: funzionamento fisico, emozionale, sociale, scolastico, da cui si ottengono un punteggio del funzionamento fisico, un punteggio del funzionamento psicosociale (emozionale, sociale e scolastico), un punteggio generale.

### RISULTATI

Il PedsQL generale era 72,6±14,6, il funzionamento fisico 73,7±17,8 e il funzionamento psicosociale 72,0±15,3, senza differenze di genere. Il punteggio generale correlava negativamente con età e BMI-SDS e positivamente con il livello culturale di entrambi i genitori, ore di attività fisica e indice Kidmed. L'analisi della regressione multipla indicava che gli unici determinanti indipendenti associati al PedsQL generale erano livelli di AF (beta 3,041, p<0,01), indice Kidmed (beta 2,488, p<0,02) e BMI-SDS (beta -1,94, p=0,05) controllando per età, livello culturale dei genitori, area geografica e ore di sedentarietà. Associazioni indipendenti significative sono state riscontrate tra livelli di AF e i domini del funzionamento fisico (beta 3,628, p<0,01) e psicosociale (beta 2,156, p<0,04).

### CONCLUSIONI

La significativa associazione tra stile di vita più salutare e qualità della vita negli adolescenti obesi suggerisce l'importanza di promuovere l'attività fisica e migliorare la qualità nella dieta non solo per ottenere un calo ponderale, ma anche per migliorare lo stato di benessere generale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 39 - L'IPOGLICEMIA: INTERVENTO EDUCATIVO E RISPOSTE EMOZIONALI NEI BAMBINI E NEI LORO GENITORI

*Tosca Suprani<sup>(1)</sup> - Vanna Graziani<sup>(2)</sup> - Barbara Novelli<sup>(3)</sup> - Agnese Menghi<sup>(2)</sup>*

*AUSLROMAGNA, UO Pediatria Ospedale M. Bufalini Cesena, Cesena, Italia<sup>(1)</sup> - Auslromagna, UO Pediatria Ospedale S.Maria delle Croci Ravenna, Ravenna, Italia<sup>(2)</sup> - auslromagna, UO neuropsichiatria infantile, Cesena, Italia<sup>(3)</sup>*

### OBIETTIVI

Valutare quanto l'ipoglicemia e l'iperglicemia incidano sulla quotidianità dei ragazzi diabetici e dei loro genitori e comprendere se la conoscenza e la risoluzione dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia siano adeguate, al fine di migliorare l'educazione terapeutica.

### METODI

A un gruppo di 87 genitori e ragazzi di età compresa fra i 9 e i 18 anni (media=12) sono stati somministrati due questionari costruiti ad hoc che indagano: conoscenza, strategie e impatto familiare di ipoglicemia e iperglicemia.

### RISULTATI

13 ragazzi hanno un esordio recente e 74 da oltre due anni; 44 ragazzi utilizzano il sensore e 25 un microinfusore. I genitori sostengono che i loro figli mediamente eseguano 6,3 glicemie al giorno (range 0-12) di cui 1,3 di notte. I ragazzi si preoccupano per gli episodi di iperglicemia per un valore di 2,6 (range da 1 a 5), e pensano che i genitori si preoccupino di più (3,5). Specialmente, il genitore teme l'iperglicemia in media 3,4 e pensa che il figlio se ne preoccupi meno (2,6). Sia i genitori che i ragazzi temono maggiormente le complicanze nel tempo legate all'iperglicemia. Tutti i ragazzi riferiscono di correggere le iperglicemie. Il timore inerente gli episodi di ipoglicemia è per i ragazzi 3,2 e attribuiscono ai genitori una preoccupazione maggiore (3,9); i genitori temono molto tali episodi (in media 4) e pensano che i propri figli se ne preoccupino meno (3,5). Sia i ragazzi che i genitori temono i sintomi immediati dell'ipoglicemia così come in generale sono più preoccupati per gli episodi di ipo che di iperglicemia. Il 70% dei genitori conosce la regola del 15 per correggere l'ipoglicemia e il 92% dei genitori non ha mai utilizzato il glucagone, ma il 63% avverte la necessità di ripassare l'utilizzo del glucagone.

### CONCLUSIONI

In conclusione da questo lavoro abbiamo uno spaccato in merito alla conoscenza, i timori, le difficoltà, ma anche i punti di forza dei pazienti e delle loro famiglie; inoltre abbiamo raccolto alcune richieste di educazione terapeutica cui rispondere.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 41 - "GLUCOSE EFFECTIVENESS" IN BAMBINI ED ADOLESCENTI OBESI CON SINDROME METABOLICA E STEATOSI EPATICA

*Melania Manco - Nicola Spreghini*

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Malattie Multifattoriali, Roma, Italia*

### OBIETTIVI

La "Glucose effectiveness" (GE) indica la capacità del glucosio di stimolare il proprio ingresso nella cellula e di sopprimere la produzione epatica di glucosio indipendentemente dall'azione dell'insulina. Pertanto, la GE contribuisce in maniera significativa al mantenimento dell'omeostasi glucidica. Scopo dello studio era valutare la relazione tra GE e fattori di rischio cardiometabolico in giovani obesi.

### METODI.

La GE, la sensibilità all'insulina (Indice di Matsuda), la secrezione (rapporto tra le aree sotto la curva di glicemia ed insulina) ed il loro prodotto sono state calcolate durante un carico orale di glucosio in 718 pazienti obesi (età 6.0-17.9 anni). Le distribuzioni di glicemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo HDL, alanina-aminotransferasi, acido urico, insulino-resistenza (modello HOMA) e la circonferenza della vita sono state osservate nel campione ed utilizzate per calcolare uno score di rischio cardiometabolico (Met score) assegnando un punteggio di 1 ad ogni valore superiore al 90° percentile di distribuzione (nel caso del colesterolo-HDL inferiore al 10° percentile). Pazienti con score 0-1 erano da considerarsi a basso rischio cardiometabolico, con score 2 a medio rischio, con score uguale o superiore a 3 ad elevato rischio. La presenza o meno di steatosi epatica (NAFLD) era valutata ecograficamente.

### RISULTATI

La GE era significativamente inferiore nei pazienti obesi vs. i sovrappeso [4.34 (IQR 1.67) vs. 5.08 (1.93) mg/dl/min<sup>-1</sup>, p<0.001], in quelli con elevata circonferenza addominale [3.37 (1.41) vs. 4.54 (1.60) mg/dl/min<sup>-1</sup>, p<0,001], e HOMA\_IR [4.07 (1.40) vs. 4.41 (1.70) mg/dl/min<sup>-1</sup>; p=0.01], nei pazienti con NAFLD [4.00 (IQR 1.23) vs. 4.51 (1.72) mg/dl/min<sup>-1</sup>; p=0.001]. Seicento pazienti (83.5%) avevano basso rischio cardiometabolico, 80 (11.4%) medio e 38 (5.29%) elevato rischio. GE diminuiva in maniera statisticamente significativa (p<0.001) passando dalla classe di basso alla classe di medio (differenza% mediana di GE -24,39%) e alto rischio (-23,49%).

### CONCLUSIONI

In giovani obesi, la ridotta efficienza del glucosio diminuisce con l'aumentare del rischio di presentare anomalie cardiometaboliche tra cui insulino-resistenza e steatosi epatica. Pertanto, essa può spiegare, insieme con la riduzione della sensibilità insulinica e della secrezione, l'aumento del rischio di diabete di tipo 2 osservato in tali pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 42 - CASO CLINICO: CHETOACIDOSI DIABETICA IN PAZIENTE CON PREGRESSO DIABETE NEONATALE TRANSITORIO

*Alberto Gaiero - Graziella Fichera - Federica Baldi - Silvia Zecca - Amnon Cohen*

*ASL2 savonese, Ospedale S Paolo SC Pediatria e Neonatologia, Savona*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Marzia nasce da parto eutocico alla 37esima settimana di gestazione da genitori non consanguinei, anamnesi familiare negativa per diabete e/o diabete gravidico materno. Peso alla nascita kg 1690 (SGA), adattamento neonatale ed esame clinico normali. Al terzo giorno di vita Marzia è ipotonica e iporeattiva e dimostra difficoltà di alimentazione con lievi segni di disidratazione. L'emogasanalisi è normale e gli esami escludono un processo infettivo ma la glicemia è molto elevata (600 mg/dl), associata a glicosuria e chetonuria. Si avviano terapia insulina rapida endovena e reidratazione endovenosa; la terapia insulinica endovenosa prosegue per i primi 15 giorni di vita con difficile controllo metabolico e quindi è sostituita con insulina rapida sottocute ogni sei ore, prima dei pasti. Il dosaggio insulinico viene gradualmente ridotto e quindi sospeso a 55 giorni di vita, con un peso pari a kg 3.220. I genitori nel corso dei controlli successivi rifiutano lo studio genetico del diabete neonatale e all'età di 5 anni della bambina sospendono il follow up causa problemi di salute materna. All'età di 13 anni e 5/12 Marzia si presenta in PS pediatrico con un quadro clinico e biochimico tipico per chetoacidosi diabetica (glicemia 658 mg/dl, pH 6,9, chetoni positivi). Applicato protocollo per chetoacidosi con correzione del quadro metabolico.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Esordio di diabete in chetoacidosi dopo remissione di 13 anni in paziente con storia di diabete neonatale transitorio.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Nel corso del ricovero per diabete neonatale sono eseguiti e risultano normali: ecografia addominale, ECG ed ecocardiogramma, fundus oculi, ricerca anticorpi specifici per il diabete (ICA, GAD, IA2). Viene esclusa la isodisomia parentale del cromosoma 6. Alla recidiva di diabete emoglobina glicata 10,3%, ricerca anticorpi associati a diabete tipo 1 negativa (ICA, GAD, IA2 e ZnT8).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Data l'anamnesi positiva per diabete neonatale effettuato prelievo per ricerca mutazione KCNJ1 e ABCC8, ancora in corso, al fine di verificare la corretta diagnosi definitiva e l'eventuale modifica terapeutica. Attualmente, a 1 mese circa dalla diagnosi, necessaria riduzione drastica della dose di insulina praticata date le ricorrenti ipoglicemie; al momento utilizzata esclusivamente insulina basale alla dose di circa 2 U/die pari a 0,05U/kg/die.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 44 - STEATOSI EPATICA IN PAZIENTI PEDIATRICI CON ECCEDENZIA PONDERALE: CARATTERISTICHE CLINICHE E METABOLICHE

*Alberto Gaiero* <sup>(1)</sup> - *Graziella Fichera* <sup>(1)</sup> - *Federica Baldi* <sup>(1)</sup> - *Silvia Zecca* <sup>(1)</sup> - *Alessandro Gastaldo* <sup>(2)</sup> - *Amnon Cohen* <sup>(1)</sup>

*ASL2 savonese, Ospedale S Paolo SC Pediatria e Neonatologia, Savona, Italia* <sup>(1)</sup> - *ASL2 savonese, Radiologia Diagnostica ed interventistica Savona-Cairo, Savona, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La steatosi epatica costituisce una complicanza dell'obesità infantile con una prevalenza superiore al 50% in alcune casistiche. Scopo del nostro lavoro è stato valutare le caratteristiche auxologiche e metaboliche in pazienti seguiti presso la nostra struttura per eccedenza ponderale/obesità ai quali è stata riscontrata steatosi epatica tramite indagine ecografica, al fine di identificare caratteristiche comuni e fattori di rischio per ulteriori complicanze.

### METODI

Sono stati valutati 19 pazienti (3 F e 16 M) di età mediana 12 anni (7,2-17,5), classificati attraverso le curve di riferimento CDC come obesi o a rischio di obesità. Abbiamo considerato i seguenti parametri: insulinoresistenza, valore di colesterolo totale e frazionato, trigliceridi, transaminasi, glicemia, emoglobina glicata ed il valore di pressione arteriosa.

### RISULTATI

I pazienti con steatosi epatica sono risultati obesi in 18/19 casi (un solo paziente a rischio obesità); 16/19 pazienti dimostravano insulino resistenza (valutata come valore elevato di HOMA IR). In 2/19 il colesterolo è risultato elevato (al di sopra dei 200 mg/dl), mentre nei restanti casi borderline (valore compreso tra 170 e 199 mg/dl) in 16 pazienti o inferiore ai 170 mg/dl (un caso). Sette pazienti avevano valore di colesterolo HDL inferiore ai 40 mg/dl e in cinque casi il valore di colesterolo LDL risultava borderline (3 casi) o elevato (2 casi). In quattro pazienti è stato riscontrato un valore di trigliceridi superiore a 130 mg/dl. Ipertransaminasemia è stata dimostrata in nove pazienti (in tre aumentate SGOT e SGPT, in sei solo SGPT), segno di possibile maggiore coinvolgimento epatico. Soltanto un paziente presentava glicemia a digiuno borderline (100 mg/dl) mentre in un altro paziente, a fronte di glicemia basale normale, il valore di emoglobina glicata risultava 6,2%. Pressione sistolica superiore al 95° centile è stata riscontrata in 5 pazienti, mentre una paziente presentava aumento oltre il 95° centile anche per la diastolica.

### CONCLUSIONI

I nostri dati confermano la necessità di eseguire una ecografia epatica nei pazienti pediatrici obesi per verificare la presenza eventuale di steatosi, completando le indagini metaboliche e cliniche per identificare i soggetti più a rischio di sviluppare complicanze e meritevoli di stretto e attento follow up.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 45 - INCISIVO UNICO CENTRALE E BASSA STATURA, UNA NUOVA MUTAZIONE DI *GLI2*

*Adalgisa Festa*

Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli', A.O.U. Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli', Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Una bambina di 6 anni giungeva alla nostra osservazione per bassa statura. In anamnesi si segnalavano bassa statura nella linea paterna, la statura del padre era 163,8 cm (-2 SDS), il target genetico era 155 cm (10th). La piccola era nata a termine da parto operativo con peso 3,4 Kg, lunghezza 49 cm, circonferenza cranica 33 cm; in seconda giornata di vita diagnosi di stenosi delle coane bilaterale; dai 3 anni di vita presentava bassa statura con velocità di crescita inferiore al 3° percentile da 2 anni. Alla visita si evidenziavano statura 102,2 cm (-2,8SDS), peso 18,2 Kg (3-10th), circonferenza cranica 49 cm (3 th), ipotelorismo ed incisivo mascellare centrale unico.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

L'associazione di bassa statura e difetti della linea mediana rappresenta un indizio di sospetto per ipopituitarismo su base genetica, in particolare da alterazione dei fattori della trascrizione.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami di screening per la bassa statura risultavano regolari, eccetto IGF1 (40 ng/ml, < 5 th) ed età ossea ritardata (3 anni secondo metodo TW2). La secrezione del GH, valutata mediante test all'arginina e al glucagone, risultava deficitaria (picchi del GH rispettivamente 3 e 7.5 ng/ml). La risonanza magnetica encefalo mostrava: ghiandola ipofisaria ipoplasica, neuroipofisi in sede ectopica, peduncolo ipofisario significativamente assottigliato ma connesso alla ghiandola. Lo studio genetico, eseguito mediante target-gene next generation sequencing degli esoni di 254 geni correlati a bassa statura, ha identificato una nuova variante missenso in eterozigosi in *GLI2* (c.T1321C:p.W441R) nella probanda e nel padre, clinicamente affetto unicamente da ipotelorismo e bassa statura (in corso valutazione neuroradiologica). La patogenicità della variante è stata confermata attraverso software di predizione (Polyphen, SIFT e Mutation Tester).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Le mutazioni di *GLI2*, in più del 20% dei casi ereditate da genitore asintomatico, sono caratterizzate da penetranza incompleta ed espressività clinica estremamente variabile, comprendendo forme di ipopituitarismo con ipoplasia ghiandolare e neuroipofisi ectopica associato o meno a polidattilia, ipoplasia della porzione centrale del volto o difetti della linea mediana, fino a rari casi di oloprosencefalia. La paziente ha cominciato terapia con GHr e con Levotiroxina per ipotiroidismo centrale, tuttora in corso.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 46 - PASSAGGIO DA INSULINA GLARGINE (IGLAR) A INSULINA DEGLUDEC (IDEG): ESPERIENZA DEL CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA DELL'UMBRIA

*Giulia Ceccarini - Maria Giulia Berioi - Francesco Rogari - Giulia Mancini - Elisa Santi - Susanna Esposito*

*S.C. Clinica Pediatrica, Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Umbria, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia*

### OBIETTIVI

Valutare l'efficacia della sicurezza nel passaggio da insulina Glargine (IGlar) a insulina Degludec (IDeg) nei pazienti con DM1 in età evolutiva.

### METODI

Sono stati esaminati presso il Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Umbria 23 pazienti, 14 maschi e 9 femmine (età compresa tra i 6 e 28 anni). I parametri analizzati sono stati: dose insulinica basale, prandiale e totale; HbA1c, glicemia pre-cena, deviazione standard totale, numero di ipoglicemie totali e notturne. I valori riguardavano gli ultimi 3 mesi di terapia con IGlar (T0) e i 3, 6 e 9 mesi successivi al passaggio a IDeg (T1, T2, T3).

### RISULTATI

Dall'analisi statistica è emerso che: 1) il valore della glicata non ha mostrato nessuna variazione significativa (T0 7,9% vs T3 8,1%); 2) la dose insulinica basale è stata ridotta al momento del passaggio a IDeg anche se un inadeguato controllo glicemico ha reso necessario il ripristino della dose iniziale; 3) la glicemia pre-cena e la deviazione standard hanno mostrato tendenza alla riduzione; 4) la media del numero delle ipoglicemie, sia totali che notturne, ha mostrato una riduzione statisticamente significativa ( $P < 0,01$ ).

### CONCLUSIONI

Gli ultimi studi su IDeg hanno mostrato efficacia comparabile e superiore a IGlar nell'ottimizzazione del controllo metabolico. Nella nostra casistica IGlar si è confermata una buona scelta basale e IDeg non si è dimostrata inferiore a IGlar in nessuno dei parametri valutati. La significativa riduzione delle ipoglicemie, sia totali che notturne, è apparsa come dato rilevante. Tale miglioramento si è reso evidente fin dal primo controllo a 3 mesi (T1) ed è stato sostenuto per l'intero periodo (T2-T3). Se pur ulteriori studi sono necessari per ottenere evidenze ed elaborare indicazioni all'utilizzo di IDeg in età evolutiva, la riduzione delle ipoglicemie associata al suo utilizzo potrebbe avere un risvolto positivo sulla qualità della vita, sui costi e sulla prevenzione dei possibili effetti negativi nello sviluppo neuro-cognitivo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 47 - CARATTERISTICHE CLINICHE E METABOLICHE DI UNA COORTE DI BAMBINI ITALIANI SEGUITI PER RISCHIO DI DIABETE TIPO 1

*Roberta Lidano*<sup>(1)</sup> - *Arianna Petrelli*<sup>(1)</sup> - *Novella Rapini*<sup>(2)</sup> - *Susanna Arcano*<sup>(1)</sup> - *Elisabetta Del Duca*<sup>(1)</sup>  
*Maria Luisa Manca Bitti*<sup>(1)</sup>

*Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata/Diabetologia Pediatrica, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare l'efficacia del follow up in una coorte di bambini a rischio per diabete tipo 1 (DM1) nel prevenire l'esordio in chetoacidosi (DKA). Valutare come la diagnosi posta ad uno stadio precoce di malattia possa preservare la riserva insulinica.

### METODI

Abbiamo reclutato 153 bambini (età media 9.2 anni), di cui 101 fratelli di pazienti affetti da DM1 e 52 con iperglicemia occasionale. Sono stati stratificati in base alla presenza di HLA predisponente (DQ2/DQ8) e/o di autoanticorpi specifici per DM1 (IAA, IA2, GAD, ZnT8) in gruppi di rischio basso (HLA + 1 autoanticorpo) o medio-alto (HLA e  $\geq$  2 autoanticorpi) e valutati periodicamente per autoanticorpi, emoglobina glicosilata (HbA1c) e c peptide basale per valutare la progressione del rischio nel tempo. Il follow up medio è stato di 42 mesi. I bambini che hanno presentato esordio di DM1 in corso di follow up sono stati confrontati ad un gruppo di bambini con DM1 non inclusi in un programma di screening prima dell'esordio. Abbiamo valutato HbA1c, c peptide basale e fabbisogno insulinico nei primi 18 mesi successivi all'esordio.

### RISULTATI

51 bambini sono stati esclusi perchè negativi allo screening. 102 bambini con HLA predisponente sono stati stratificati in base al numero degli autoanticorpi, in basso (22%) e medio-alto rischio (78%). 7 bambini del gruppo di rischio medio-alto hanno sviluppato DM1. La diagnosi è stata posta mediante iperglicemia random/a digiuno per 2 bambini e mediante OGTT nei restanti 5. Nessuno ha presentato DKA, rispetto al 67% dei bambini con esordio dalla popolazione generale. I pazienti con diagnosi posta durante follow up hanno mostrato valori inferiori di HbA1c ( $p=n.s.$ ) e di fabbisogno insulinico all'esordio, a 12 e 18 mesi dopo l'esordio ( $p<0.05$ ). Il livello di c peptide nel gruppo di pazienti in follow up si è mostrato superiore all'esordio ( $p=0.01$ ) e a 18 mesi dall'esordio ( $p=n.s.$ ).

### CONCLUSIONI

Il follow up in bambini a rischio per DM1 consente la diagnosi in fase precoce di malattia, con riduzione dell'incidenza di DKA rispetto alla popolazione generale. L'inizio precoce della terapia insulinica, evitando lo stress indotto dall'iperglicemia, potrebbe preservare la riserva  $\beta$  cellulare e favorire un migliore controllo glicemico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 48 - VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIO-METABOLICO IN UNA POPOLAZIONE DI GIOVANI ADULTI CON STORIA DI OBESITÀ GRAVE E RISCHIO METABOLICO IN ETÀ PREPUBERALE

*Arianna Petrelli*<sup>(1)</sup> - *Novella Rapini*<sup>(2)</sup> - *Roberta Lidano*<sup>(1)</sup> - *Susanna Arcano*<sup>(1)</sup> - *Elisabetta Del Duca*<sup>(1)</sup>  
*Maria Luisa Manca Bitti*<sup>(1)</sup>

*Policlinico Tor Vergata, Diabetologia Pediatrica/Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare il profilo cardio-metabolico in una popolazione di giovani adulti ad alto rischio cardio vascolare, precedentemente studiati per obesità grave in età prepuberale. Individuare in età pediatrica dei marker predittivi di danno cardio-vascolare.

### METODI

Abbiamo valutato 199 bambini prepuberi, con BMI+2SD, strong family per patologie cardio vascolari e metaboliche afferiti al nostro ambulatorio per obesità (T0). A distanza di 10 anni (T1) dalla prima valutazione, ricontattati per effettuare follow up, solo 56 pazienti (27 femmine e 29 maschi) hanno accettato, con un drop out del 20% (10 pazienti). I 46 soggetti (23 M, età media 20,3 ± 1,99 SD e 23 F, età media 21,04 ± 2,51 SD), hanno effettuato esami di screening metabolico ed indagini strumentali.

### RISULTATI

Alla rivalutazione il 54% dei pazienti è risultato obeso, il 26% sovrappeso, il 20% normopeso. Abbiamo riscontrato una significatività statistica tra BMI-SD T0 e circonferenza vita (CV) T1 ( $P < 0.0001$ ), indipendentemente dal BMI al T1. Lo spessore intimale (c-IMT) non è risultato patologico, seppure con trend in aumento in modo direttamente proporzionale al BMI-SD al T0 ( $p < 0.0001$ ). Al Tempo 1 il 72% dei soggetti presenta una steatosi epatica, che correla maggiormente con BMI-SD al T0 ( $p < 0.0001$ ); un terzo dei pazienti presenta steatosi nonostante una significativa riduzione del BMI. Abbiamo suddiviso la corte al T1 in due gruppi normopeso/sovrappeso ed obesi ed abbiamo confrontato il BMI-SD al T0 con acido urico, PAS, PAD, c-IMT al T1, in entrambi i gruppi tali correlazioni sono risultate statisticamente significative ( $p < 0.0001$ ). L'acido urico al T1 correla significativamente ( $p < 0.0001$ ) con BMI-SD al T0, in entrambi i gruppi.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio mostra come la presenza di grave obesità in età prepubere correli con la presenza di steatosi epatica e con parametri di rischio cardio-vascolare nel follow up, a prescindere dal BMI. Ciò potrebbe supportare l'ipotesi secondo cui nei giovani adulti si mantiene una "memoria" del danno d'organo, per quanto iniziale, connesso alla storia di grave obesità a rischio cardiovascolare in età prepuberale, che solo in parte dipende dal successivo aumento del BMI. L'iperuricemia andrebbe valutata come possibile marker di danno vascolare ed indice predittivo di ipertensione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 49 - INFLUENZA DELLA DIETA SENZA GLUTINE SUL CONTROLLO METABOLICO DI BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 1 E SUCCESSIVA DIAGNOSI DI CELIACHIA

*Giulia Mancini - Maria Giulia Beroli - Elisa Santi - Giulia Ceccarini - Francesco Rogari - Giada Toni - Giorgia Tascini  
Susanna Esposito*

*S.C. Clinica Pediatrica, Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Umbria, Università degli Studi di Perugia,  
Perugia, Italia*

### OBIETTIVI

Analizzare l'effetto della dieta senza glutine (GFD) sul controllo metabolico in bambini e adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1 (T1DM) con successiva diagnosi di celiachia (CD).

### METODI

Lo studio longitudinale è stato condotto in modo retrospettivo tra i pazienti afferenti al Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Umbria. Sono stati raccolti i dati sulla crescita e sul controllo metabolico (peso, altezza, BMI SDS, HbA1c, dosaggio insulinico giornaliero) di 16 pazienti (1-16 anni, età media 7,97 anni) affetti da T1DM durante i 12 mesi precedenti e successivi la diagnosi di celiachia e l'inizio della GFD (gruppo CD+). Ogni paziente è stato abbinato per età, sesso e durata del T1DM a 2 soggetti di controllo affetti da T1DM ma non da celiachia (gruppo CD-). Abbiamo, inoltre, valutato se dopo un anno di GFD i markers sierologici anti-transglutaminasi (tTG) ed endomisio (EMA) si normalizzavano nei CD+.

### RISULTATI

Nel gruppo CD+ l'HbA1c è aumentata in modo non significativo (da 7,66% a 7,74%,  $p>0,05$ ) così come il BMI SDS (da -0,04 a -0,01,  $p>0,05$ ); il gruppo CD- ha mostrato una tendenza simile (HbA1c da 7,55% a 7,87%,  $p>0,05$ ; BMI SDS da 0,04 a 0,09,  $p>0,05$ ). Il dosaggio insulinico è aumentato in modo significativo (da 0,79 a 0,86,  $p<0,0001$ ) senza differenza tra i CD- e i CD+. I markers di malattia celiaca si sono negativizzati in modo significativo nel gruppo CD+ dopo un anno di GFD ( $p=0,008$  per anti-tTG,  $p=0,008$  per EMA). Non sono state rilevate differenze significative tra CD+ e CD- per nessuno dei parametri valutati (HbA1c, BMI SDS, dose insulina pro-Kg  $p>0,05$ ) dopo un anno dall'inizio di GFD.

### CONCLUSIONI

Dai nostri dati emerge che l'inizio della GFD in bambini e adolescenti affetti da T1DM con successiva diagnosi di CD non modifica in modo significativo HbA1c, BMI e dosaggio insulinico rispetto ai controlli e permette di ottenere un buon controllo dei markers di CD. L'incremento del dosaggio insulinico, riscontrato in entrambi i gruppi, potrebbe essere dovuto all'età peri-puberale e puberale di gran parte dei pazienti inclusi nello studio.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 51 - MIGLIORARE LA DIAGNOSI CLINICA DI APOLOINSUFFICIENZA DI SHOX: IL RUOLO DELLA VELOCITÀ DI CRESCITA

*Giulia Genoni* <sup>(1)</sup> - *Alice Monzani* <sup>(1)</sup> - *Matteo Castagno* <sup>(1)</sup> - *Roberta Ricotti* <sup>(1)</sup> - *Enza Giglione* <sup>(1)</sup> - *Giulia Innocenzi* <sup>(1)</sup>  
*Antonella Petri* <sup>(1)</sup> - *Mara Giordano* <sup>(2)</sup> - *Gianni Bona* <sup>(1)</sup> - *Flavia Prodam* <sup>(1)</sup> - *Simonetta Bellone* <sup>(1)</sup>

*Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia* <sup>(1)</sup> - *Laboratorio di genetica umana, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Obiettivi di questo studio sono stati 1) stimare la prevalenza di aploinsufficienza del gene SHOX (SHOXD) in una popolazione di soggetti con bassa statura 2) analizzarne il fenotipo 3) valutare la sensibilità di vari metodi di screening.

### METODI

Lo screening per SHOXD è stato eseguito in 281 bambini con bassa statura (età  $8.6 \pm 4.0$  anni, 50.7% femmine, 70.8% prepuberi, statura SDS  $-2.0 \pm 0.5$ ) tramite sequenziamento diretto e MLPA. I soggetti con SHOXD sono stati confrontati con 117 bambini con bassa statura senza SHOXD, paragonabili per età, sesso e stadio puberale. Nei due gruppi, è stato calcolato il cut-off della velocità di crescita associato alla miglior sensibilità e specificità come metodo di screening per SHOXD.

### RISULTATI

La prevalenza di SHOXD era il 6.8% (19 soggetti). I pazienti con SHOXD mostravano una minor velocità di crescita ( $p < 0.05$ ) e una maggior prevalenza di dismorfismi: micrognazia ( $p < 0.01$ ), avambraccio corto ( $p < 0.01$ ), ipertrofia muscolare ( $p < 0.05$ ) e deformità di Madelung ( $p < 0.01$ ). L'arm span, la statura da seduto e i rispettivi rapporti con la statura erano simili nei due gruppi. Utilizzando il punteggio di Rappold  $>7$  punti e  $>4$  punti, come metodo di screening per eseguire l'analisi genetica, di 19 bambini con mutazioni, 14 e 12 soggetti non venivano identificati. Il miglior cut-off della velocità di crescita era  $-1.5$  SDS sia nell'intera popolazione che nei pazienti con punteggio di Rappold negativo. La velocità di crescita era  $\leq -1.5$  SDS o il punteggio di Rappold era  $>7 / >4$  punti in 17/17 di 19 bambini con SHOXD e in 49/65 di 117 soggetti senza SHOXD. I punteggi velocità di crescita+Rappold  $>7$  e velocità di crescita+Rappold  $>4$  mostravano una sensibilità del 89.5% ed erano significativamente più sensibili degli altri metodi di screening.

### CONCLUSIONI

Il fenotipo dei bambini con SHOXD è altamente variabile e utilizzando il punteggio di Rappold come metodo di screening per eseguire l'analisi genetica, la maggior parte dei soggetti con SHOXD non verrebbe diagnosticata. La velocità di crescita  $\leq -1.5$  SDS, anche con punteggio di Rappold negativo, può essere utile per identificare precocemente i pazienti con SHOX.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 52 - PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE NELLE BAMBINE: QUALE È IL RUOLO DEGLI ESAMI ORMONALI BASALI?

*Iana A. Elkina*<sup>(1)</sup> - *Martina Tubaro*<sup>(1)</sup> - *Daniela Driul*<sup>(2)</sup> - *Micaela Tomat*<sup>(2)</sup> - *Francesca Franco*<sup>(2)</sup> - *Luigi Castriotta*<sup>(3)</sup>  
*Paola Cogo*<sup>(1)</sup>

*DAME Univeristà di Udine, Clinica Pediatrica di Udine, Udine*<sup>(1)</sup> - *SOC Clinica Pediatrica, ASUIUD, Udine*<sup>(2)</sup> - *SOC Istituto di Igiene ed Epidemiologia Clinica, ASUIUD, Udine*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare se vi siano dei cut off ormonali basali o rapporti LH/FSH predittivi di pubertà precoce centrale (PPC), mettendo a confronto le bambine con diagnosi finale di PPC e quelle con telarca/pubarca isolato. Lo scopo finale è capire se si possa selezionare un gruppo di pazienti a cui risparmiare il test da stimolo monitorandole con follow-up clinico.

### METODI

Analisi retrospettiva delle bambine di età inferiore ai 9 anni valutate presso il nostro ambulatorio endocrinologico per sospetta PPC dal 2000 al 2015. Inquadramento auxologico alla prima visita e dosaggio di LH, FSH ed estradiolo basali tramite immunochemiluminescenza.

### RISULTATI

Sono state incluse nello studio 424 bambine, di cui 112 con diagnosi finale di telarca prematuro isolato (TP), 132 di pubarca prematuro isolato (PP) e 180 CPP, di queste 1/3 trattate con analoghi del GnRH. Età media alla prima visita 6.4 anni ( $\pm 2.5$ ). Nel 6% dei casi erano adottate. Il peso-SDS sembra un fattore debolmente associato con l'avvio della pubertà (OR 1.7, 95% CI 0.93-3; con p 0.08). I valori basali ormonali sono risultati aumentati in maniera significativa nel gruppo CPP rispetto ai controlli, in particolare LH ( $0.80 \pm 1.42$  vs  $0.26 \pm 0.49$ ; p 0.0001) e rapporto LH/FSH ( $0.21 \pm 0.25$  vs  $0.18 \pm 0.37$ ; p 0.001). Dall'analisi ROC è emersa una buona specificità (89.8%) per valori di  $LH \geq 0.4$  UI/L, ma scarsa sensibilità (38%); il secondo parametro più attendibile appare  $LH/FSH \geq 0.06$ , con sensibilità discreta a fronte di bassa specificità rispettivamente 78% e 41% (AUC 0.62; 95% CI, 0.55-0.69).

### CONCLUSIONI

I singoli valori biomorali hanno una scarsa predittività nella diagnosi di pubertà precoce, ma in base alla nostra casistica, possiamo considerare il limite di  $LH \geq 0.4$  UI/L con rapporto  $LH/FSH \geq 0.06$  suggestivo di CPP.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 53 - CASO CLINICO: UNA BASSA STATURA INUSUALE...

*Martina Tubaro*<sup>(1)</sup> - *Iana A. Elkina*<sup>(1)</sup> - *Daniela Driul*<sup>(2)</sup> - *Micaela Tomat*<sup>(2)</sup> - *Francesca Franco*<sup>(2)</sup> - *Paola Cogo*<sup>(1)</sup>

*DAME Università di Udine, Clinica Pediatrica di Udine, Udine*<sup>(1)</sup> - *SOC Clinica Pediatrica, ASUIUD, Udine*<sup>(2)</sup>

E. è un ragazzino di 13,8 anni giunto alla nostra attenzione per rallentamento della crescita staturale e ritardo dello sviluppo puberale.

Al momento della valutazione frequentava la prima superiore con buon profitto, perinatalità negativa. Obiettivamente presentava uno sviluppo puberale in stadio G2PH1 (testicoli di 4-5 cc), restante obiettività nella norma. La crescita era stata regolare fra il 25°-50° percentile fino ai 9,5 anni con successiva deflessione fino al 5-10° percentile. La radiografia di carpo-polso sinistro documentava una età ossea di 12,5 anni, con previsione staturale nel potenziale genetico. In anamnesi familiare, riferito ritardo di sviluppo puberale nello zio materno. In considerazione della familiarità per ritardo costituzionale di crescita e di sviluppo si decideva per un atteggiamento di attesa. Al controllo eseguito a 6 mesi di distanza, la velocità di crescita era di 2 cm/anno con mancata progressione dello sviluppo puberale, venivano pertanto prescritti esami ematici che documentavano emocromo, funzionalità renale, epatica e tiroidea nella norma, celiachia negativa. Dosaggio delle gonadotropine basali compatibile con inizio di sviluppo puberale (LH 1,3 UI/L, FSH 5,1 UI/L, testosterone 1,9 nMol/L). IGF-1 al di sotto del range di normalità (138 ng/ml, vn 180-990). Si eseguiva test da stimolo per la secrezione dell'ormone della crescita, che risultava negativo escludendo un deficit di GH (picco GH 8,7 ng/ml). Veniva comunque eseguita RMN encefalo che risultava nella norma. Anche in questo caso si decideva per un atteggiamento di attesa. Il ragazzo veniva rivalutato a 16 anni, lo sviluppo puberale risultava invariato e si riscontrava la presenza di ginecomastia bilaterale. Veniva ripetuto il dosaggio delle gonadotropine che risultava elevato (LH 21,9 UI/L, FSH 53,9 UI/L, testosterone 7,2 nMol/L). Eseguiva cariotipo che confermava il sospetto di Sindrome di Klinefelter (KS) (47,XXY). Si consigliava quindi crioconservazione e avvio di terapia sostitutiva.

La KS è la anomalia sessuale più frequente e si associa a ipogonadismo ipergonadotropo, testicoli di piccole dimensioni, alta statura e adiposità addominale.

In letteratura sono segnalati solo pochi casi di KS associata a deficit di GH, esclusa nel nostro caso. Ricordiamo quindi che in presenza di ritardo puberale, la bassa statura non deve farci escludere una KS.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 54 - L'IPOTIROIDISMO SUB-CLINICO IN ETÀ PEDIATRICA: DIAGNOSI CASUALE?

*Angelo Acquafredda*

*Pediatra, Distretto 3 ASL BT, Canosa di Puglia, Italia*

### OBIETTIVO

L'ipotiroidismo subclinico, per definizione, è diagnosticabile per il riscontro, spesso casuale, di un TSH elevato con normali livelli di ormoni tiroidei. Questo studio, retrospettivo, valuta i motivi che ci inducono ad indagare su una possibile patologia tiroidea in presenza di ipertireotropinemia isolata.

### METODI

Sono stati studiati, per 4 anni, 54 bambini (32 F e 22 M) di età compresa tra i 6 mesi e 14 anni, provenienti da aree geografiche senza carenza iodica, giunti all'osservazione per TSH elevato senza segni di alterata funzionalità tiroidea e senza patologie cromosomiche e/o sindromiche. Sono stati divisi in due gruppi, sovrapponibili per età e distribuzione dei sessi: gruppo A (26) con negatività degli anticorpi anti TG, TPO e recettore del TSH e gruppo B (28) con presenza di uno o più anticorpi antitiroidei, entrambi seguiti con visite ed indagini di funzionalità tiroidea ogni sei mesi ed ecografia tiroidea ogni anno.

### RISULTATI

Nel gruppo A, il TSH ( $7,5 \pm 3,2$  mU/ml) era sovrapponibile a quello del gruppo B ( $8,1 \pm 2,6$  mU/ml). Nel gruppo A, le indagini di funzionalità tiroidea sono state richieste per deficit staturale (15.3 %), eccesso ponderale (19.2 %), alopecia (7.6 %), neutropenia (3,8%) e nel 69.4% dei casi per familiarità positiva per patologie tiroidee (noduli, tiroiditi); nel gruppo B per celiachia (14,6%) e nell'85.4 % dei casi per familiarità positiva per patologie tiroidee. Nel gruppo A nessuno ha assunto terapia con L-tiroxina e il TSH si è ridotto nel 78% dei casi rispetto al valore basale ( $p < 0,01$ ) nel corso del primo anno di follow-up mentre nel gruppo B 16 bambini su 28 (57,1%) hanno assunto L-tiroxina alla dose media di  $1,3 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$  con pronta normalizzazione del TSH.

### CONCLUSIONI

I dati riportati in questa coorte di bambini dimostrano che l'ipotiroidismo subclinico autoimmune e non, va ricercato non solo nei casi di celiachia, deficit staturale ed eccesso ponderale ma soprattutto per la familiarità positiva per patologie tiroidee, che l'ipertireotropinemia isolata non autoimmune non necessita di terapia mentre nelle forma autoimmune è frequente la terapia con L-tiroxina.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 55 - CASO CLINICO: IPOTIROIDISMO PRIMARIO IN BAMBINA CON MICRO-DELEZIONE DEL CROMOSOMA 14

*Angelo Acquafredda*

*Pediatra, Distretto 3 ASL BT, Canosa di Puglia, Italia*

Bambina con microdelezione distale del cromosoma 14 q13, nata a 38 settimane da parto spontaneo con peso di 2,590 Kg, lunghezza di 48 cm ed atresia coana destra; giunge all'osservazione all'età di sei mesi per deficit staturale e lieve aumento dei valori del TSH, normali livelli di ormoni tiroidei, negatività degli anticorpi anti tiroidei e senza segni clinici di ipofunzione tiroidea. L'ipotesi diagnostica è quella di un deficit staturale legato alla patologia cromosomica da ritardo di crescita intrauterino accompagnato da una ipertireotropinemia isolata. Le indagini di I livello richieste hanno avvalorato il sospetto diagnostico in quanto l'età ossea era moderatamente ritardata (3 mesi) con normali valori di IGF1 e l'ecografia tiroidea non mostrava modificazioni patologiche del volume e della struttura ghiandolare. La velocità di crescita staturale, nei controlli successivi, si è attestata intorno al 25° centile per età anagrafica ma il valore del TSH è aumentato progressivamente nell'arco di tre mesi da 8,2 a 14,7 mU/ml ed è stata instaurata terapia con L-Tiroxina alla dose di 2 µg/Kg/die con riduzione dei valori del TSH ed incremento della velocità di crescita staturale del 25%. La motivazione alla terapia sostitutiva con L-Tiroxina è stata confermata dall'analisi CGH array che ha evidenziato una mutazione di NKX2.1 che recentemente, Monti S. et Al. (Ital.J.Ped 2015, Jun 24; 41-45) hanno individuato come una causa di ipotiroidismo congenito da disormonogenesi con scarsa espressività clinica. L'ipotiroidismo subclinico non autoimmune quasi mai richiede una terapia sostitutiva ma se si associa ad alterazioni cromosomiche è consigliabile estendere l'indagine genetica con CGH array allo scopo di trattare precocemente forme di ipotiroidismo da disormonogenesi che rimarrebbero altrimenti misconosciute.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 58 - STUDIO CROSS-SECTIONAL IN 206 PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI DOWN: TIREOPATIA E CORRELAZIONI CLINICHE IN ETÀ EVOLUTIVA

*Daniele Tessaris* <sup>(1)</sup> - *Gerdi Tuli* <sup>(1)</sup> - *Patrizia Matarazzo* <sup>(1)</sup> - *Silvia Einaudi* <sup>(1)</sup> - *Elena Banaudi* <sup>(2)</sup> - *Luisa De Sanctis* <sup>(1)</sup>

*SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Torino, Italia* <sup>(1)</sup> - *Cardiologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La Sindrome di Down rappresenta la più comune anomalia cromosomica (1:900 nati vivi) e si associa ad elevata incidenza di malformazioni congenite e di problematiche cliniche post-natali. Scopo dello studio: indagare le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei distiroidismi in età pediatrica e ricercare eventuali correlazioni con i segni clinici presenti nella Sindrome.

### METODI

Uno studio di tipo cross-sectional è stato condotto su 206 pazienti con Sindrome di Down, di età compresa tra 0 e 18 anni. Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati relativi al cariotipo, alla presenza di cardiopatie congenite e manifestazioni autoimmuni. Sono stati valutati a T1 (inizio follow-up) e T<sub>2</sub> (ultimo controllo) i dati ormonali relativi alla funzionalità tiroidea (TSH, fT<sub>4</sub>, anticorpi anti-tiroide), l'ecografia tiroidea e i dati auxologici secondo le curve specifiche di Cronck.

### RISULTATI

Nel 53.88% dei 206 pazienti è stata riscontrata alterazione della funzionalità tiroidea: ipertireotropinemia isolata (67.57%), ipotiroidismo acquisito (18.9%) e ipotiroidismo congenito (7.21%). L'ipertiroidismo è stato riscontrato nel 6.31% (età media di comparsa 11 anni). L'età media di comparsa dell'ipotiroidismo acquisito è di 5.22 anni nell'ipertireotropinemia isolata e di 10.11 anni nella tiroidite autoimmune, con una differenza statisticamente significativa fra i due sottogruppi di pazienti ( $p = 0.0033$ ). Solamente il 37.3% dei bambini con ipertireotropinemia isolata ha iniziato la terapia sostitutiva con l-tiroxina, ad un valore medio di TSH di 10.6 mU/ml. Gli anticorpi anti-tiroide sono risultati positivi in 11/36 dei pazienti trattati e in 7/69 dei pazienti non trattati, con differenza statisticamente significativa ( $p=0.008$ ). Tra le cardiopatie congenite (presenti nel 63.10% di tutta la casistica), il CAV (Canale atrioventricolare completo) è risultata la principale (25.4%). Tra le manifestazioni autoimmuni la principale alterazione emersa è la tiroidite autoimmune (54.72%), seguita dalla celiachia (20.75%).

L'analisi della correlazione fra tireopatia e celiachia, non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto al gruppo dei non tireopatici (6 su 111 5.4% vs 5 su 95 pazienti 5.2 %,  $p=0.2317$ ).

### CONCLUSIONI

La tireopatia si conferma l'endocrinopatia più frequente nella Sindrome e richiede un monitoraggio fin dall'età pre-scolare. La valutazione dei pazienti con Sindrome di Down necessita sin dalla nascita di un approccio multidisciplinare, in particolare di un follow-up mirato della funzionalità tiroidea e allargato alle altre manifestazioni cliniche.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 59 - SINDROME POLIGHIANDOLARE TIPO 3: ANALISI DI UNA CASISTICA PEDIATRICA

Mariella Valenzise - Tommaso Aversa - Malgorzata Wasniewska - Angiola Saccomanno - Fortunato Lombardo  
Giuseppina Salzano - Filippo De Luca

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'età evolutiva, Università di Messina, Messina, Italia

### BACKGROUND

La Sindrome Polighiandolare Autoimmune di tipo 3 (SPA3) interessa il 3,5-4% della popolazione generale e si caratterizza per l'associazione fra una tireopatia e: diabete mellito tipo 1 (3A), celiachia o gastrite atrofica (3B), malattia dermatologica (3C), connettivopatia autoimmune (3D).

### OBIETTIVI E METODI

Valutare per la prima volta la prevalenza di SPA 3 in una casistica pediatrica selezionata comprendente 212 bambini (161 femmine) con Tiroidite di Hashimoto (HT) diagnosticata a  $11.9 \pm 3.9$  anni.

### RISULTATI

a) una SPA3 veniva rilevata nel 29.7% dei bambini con HT, con un rapporto maschi-femmine di 1:2; b) la malattia autoimmune più frequentemente associata con la HT era il diabete T1 (63,5%), seguito da celiachia (22,2%) e malattie dermatologiche (12,7%), mentre artrite idiopatica e gastrite atrofica erano assai rare (1,6%); c) fra le malattie associate quella diagnosticata più precocemente era il diabete ( $9,4 \pm 4.0$  anni), seguito da celiachia ( $12.0 \pm 5.0$  anni) e malattie dermatologiche ( $13.3 \pm 5.2$  anni), mentre l'artrite idiopatica era la più tardiva a manifestarsi (16.2 anni); d) l'HbA1C nei diabetici non si modificava significativamente 6 e 12 mesi dopo l'avvio della terapia con L-T4 rispetto ai valori rilevati prima del trattamento.

### CONCLUSIONI

1) la SPA 3 nei bambini con HT è nettamente più frequente che nella popolazione generale con una predilezione del sesso femminile; 2) sebbene la celiachia sia nettamente più frequente del diabete T1 in età pediatrica, tuttavia il diabete dimostra una tendenza significativamente più alta a segregare con l'HT; 3) l'avvio della terapia con L-T4 non è seguito da un peggioramento del controllo glicometabolico nei diabetici con SPA 3.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 60 - RISPOSTA ALLA TERAPIA SOSTITUTIVA IN PAZIENTI PEDIATRICI CON DEFICIT DI GH: CONFRONTO IN BASE AL PICCO DI GH DOPO TEST DI STIMOLO

*Tiziana Antonia Timpanaro - Alessandra Sauna - Claudia Oliva - Valeria Panebianco - Manuela Caruso-Nicoletti*

*P.O. Gaspare Rodolico, Azienda Ospedaliera Univerisitaria Policlinico di Catania, Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Catania, Italia*

### OBIETTIVI

Confrontare la risposta alla terapia sostitutiva con rhGH in due gruppi di pazienti GHD diagnosticati con differente picco di GH dopo due test di stimolo.

### METODI

Studio retrospettivo condotto su 30 pazienti con GHD isolato, età media alla diagnosi compresa tra 5,8 e 12,3 anni: Gruppo1 picco massimo inferiore a 8 µg/L e Gruppo2 picco massimo fra 8 e 10 µg/L.

La risposta alla terapia è stata valutata esaminando la statura, il guadagno staturale espresso come differenza rispetto alla statura pre-terapia, la velocità di crescita e l'IGF1 dopo T1, T2, T3 e T4 anni di trattamento, la statura e il guadagno staturale a fine terapia.

### RISULTATI

- La statura è progressivamente aumentata in entrambi i gruppi; la statura nel gruppo1 era superiore ma la differenza non statisticamente significativa rispetto a quello del gruppo2
- Il guadagno staturale medio al T1 e al T4 di terapia nel gruppo1 era superiore in maniera statisticamente significativa rispetto a quello del gruppo2;
- La velocità di crescita è aumentata, con un maggiore incremento al T1 di terapia (catch-up growth) senza differenze significative nei due gruppi di pazienti nei tempi T2 T3; al T4 nel gruppo1 si è osservata una velocità di crescita significativamente più elevata probabilmente associato ad uno spurt puberale ritardato.
- I valori medi di IGF-1 pretrattamento e quelli dopo un anno di terapia erano aumentati in maniera statisticamente significativa in entrambi i gruppi, con maggiore incremento nel gruppo1. Nel corso dei quattro anni di trattamento si è osservato un ulteriore aumento, non differente nei due gruppi.

### CONCLUSIONI

Nel nostro studio i due gruppi di pazienti hanno presentato entrambi una risposta variabile alla terapia con un incremento della velocità di crescita e un progressivo aumento della statura non significativamente diversi, tuttavia il guadagno staturale dopo 4 anni di terapia e al raggiungimento della statura definitiva era statisticamente superiore nel gruppo con picco < 8 µg /L. Riteniamo che entrambi i cut-off ai test di stimolo possano determinare falsi positivi e negativi e che nella diagnosi di GHD e il risultato di tali test dovrebbe essere valutato nell'ambito di score che includano caratteristiche clinico-auxologiche, laboratoristiche e di neuroimaging.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 61 - CASO CLINICO: BASSA STATURA DOVUTA A DOPPIA MUTAZIONE IN ETEROZIGOSI COMPOSTA DEL RECETTORE DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

*Daniele Tessaris - Gerdi Tuli - Patrizia Matarazzo - Luisa De Sanctis - Silvia Einaudi*

*SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Torino, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Descriviamo il caso di una bambina di 3.8 anni inviata presso il centro di riferimento all'età di 19 mesi per bassa statura. Alla presa in carico presso il nostro centro la paziente presenta una lunghezza di 72.5 cm (-2.58 SDS), altezza da seduto/altezza: 0.63 (0 SDS), peso 8.2 kg (-3.15 SDS), circonferenza cranica 46.8 cm (0.31 SDS). Sono inoltre evidenti bozze frontali prominenti con ipertelorismo e radice nasale infossata e allargata. In anamnesi gravidanza di 36+5 settimane, diabete mellito gestazionale, PN 2900 gr (AGA), lunghezza 47.7 cm (AGA), circonferenza cranica 33 cm (AGA), indice di Apgar 9/10, in seconda giornata di vita ipoglicemia severa (30 mg/dl). Nella famiglia non sono presenti altri casi di bassa statura; altezza madre 162 cm, altezza padre 180 cm, genitori non consanguinei.

### IPOTESI ED INDAGINI DIAGNOSTICHE

È stato effettuato lo screening ematologico di base per escludere le cause internistiche di bassa statura. E' stata valutata la secrezione di GH a digiuno in corso di ipoglicemia (glicemia 51 mg/dl), picco GH 13.9 ng/ml (v.n. > 8 ng/ml), IGF1 9.1 ng/ml (-2.7 SDS), IGFBP3 0.7 mcg/ml. Al test di generazione somatomedinica IGF1 basali 13.6 ng/ml (-2.6 SDS), IGF1 dopo hGH (0.033 mg/kg/die per 4 giorni consecutivi) 8.4 ng/ml (-2.8 SDS).

### DIAGNOSI E TERAPIA

Visto il quadro di bassa statura con evidenza di resistenza all'azione dell'ormone della crescita è stata effettuata la ricerca delle mutazioni del recettore del GH (GHR) tramite PCR degli esoni 2-10 che ha evidenziato due mutazioni: la prima, non nota, a livello della posizione p.D103N che codifica per un residuo altamente conservato di acido aspartico, del dominio recettoriale extracellulare, responsabile del binding GH-GHR; la seconda (descritta nel 2002 da Quinterio C. et al) a livello del codone ATG alla posizione 188 dell'esone 6 che codifica per un residuo di metionina necessario per lo starting della traduzione della proteina GHR.

A 3.8 anni H 85.9 cm (-3.22 SDS), peso 11.9 kg (-2.42 SDS), circonferenza cranica 50 cm (0.52 SDS), velocità di crescita 5.29 cm/anno (-1.80 SDS), IGF1 32 ng/ml (-2.28 SDS): si propone terapia con Mecasermina 10 mg/ml s.c. dose 0.5 mg 2 volte/die (0.04 mg/kg/2 volte/die).

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 63 - SISTEMA AID-GM (ADVANCED INTELLIGENT DISTANT - GLUCOSE MONITORING) PER LA GESTIONE E ANALISI AVANZATA DI DATI DI MONITORAGGIO FLASH DI GLUCOSIO DI RAGAZZI DIABETICI

*Valeria Calcaterra*<sup>(1)</sup> - *Lucia Sacchi*<sup>(2)</sup> - *Elisa Salvi*<sup>(2)</sup> - *Daniela Larizza*<sup>(1)</sup> - *Alexandra Madè*<sup>(1)</sup> - *Chiara Montalbano*<sup>(1)</sup>  
*Mariasole Magistrali*<sup>(1)</sup> - *Cristiana Larizza*<sup>(2)</sup>

*UO Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Sperimentazione e valutazione dell'usabilità in contesto clinico dell'applicazione web AID-GM (Advanced Intelligent Distant – Glucose Monitoring). L'applicazione consente ai pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DM1), che utilizzano FreeStyle Libre di Abbott, di condividere con i medici il proprio diario, il piano terapeutico e fornisce ai medici strumenti avanzati di analisi degli andamenti glicemici e di altri eventi riportati nel diario su singoli o gruppi di pazienti.

### METODI

L'applicazione è basata sul linguaggio Java, utilizza il database relazionale MySQL e sfrutta la libreria JTSA (Java Time Series Abstractor) per l'estrazione automatica di pattern temporali da serie longitudinali. La sperimentazione sarà condotta su 30 pazienti, i quali a 2 e a 6 mesi dall'arruolamento valuteranno il gradimento e l'usabilità del sistema tramite somministrazione del questionario System Usability Scale.

### RISULTATI

AID-GM è una applicazione web rivolta ai pazienti diabetici e ai medici diabetologi che, previo inserimento delle proprie credenziali, possono accedere a diverse funzionalità. Ogni paziente fornisce informazioni relative alle proprie abitudini e agli orari dei pasti, necessarie per effettuare le analisi dei dati in modo personalizzato. I pazienti possono caricare e condividere i dati misurati con FreeStyle, visualizzarne l'andamento e vedere le prescrizioni terapeutiche. Le soglie di normo-glicemia per ciascun paziente vengono impostate dal medico. I medici possono visualizzare e analizzare con strumenti avanzati i profili glicemici di singoli o di gruppi di pazienti su periodi anche maggiori di 90 giorni. Inoltre, i medici, dopo aver analizzato i pattern glicemici con filtri e post-processing, possono effettuare modifiche terapeutiche. Il sistema è in grado di estrarre automaticamente pattern rilevanti, quali, ad esempio, l'effetto Alba. L'insieme di pattern estratti in modo automatico può essere facilmente esteso.

### CONCLUSIONE

L'applicazione risulta innovativa e in grado di consentire l'analisi automatica di grandi quantità di dati tramite tecniche di data mining. L'applicazione fornisce un servizio web completo, a cui verranno aggiunti strumenti di analisi e raccolta dati più avanzati (es. inserimento di eventi nel diario tramite messaggi vocali). L'analisi dei questionari sull'usabilità del sistema da parte dei pazienti permetterà di individuare eventuali nuove esigenze da colmare.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 64 - “L’ISOLA DEL TESORO” GAME- BASED-LEARNING UN’APPLICAZIONE MULTIMEDIALE PER L’EDUCAZIONE TERAPEUTICA NEL DIABETE TIPO 1

*Federica Ortolani<sup>(1)</sup> - Rosmara Fenu<sup>(2)</sup> - Giuseppe Rapio<sup>(2)</sup> - Veronica Rossano<sup>(2)</sup> - Teresa Roselli<sup>(2)</sup> - Manuela Settembre<sup>(3)</sup>  
Francesca Calabrese<sup>(1)</sup> - Francesco Papadia<sup>(1)</sup> - Marcella Vendemiale<sup>(3)</sup> - Elvira Eugenia Rosaria Piccinno<sup>(1)</sup>*

*UOC Malattie Metaboliche, Genetica Clinica e Diabetologia, Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”, Bari, Italia<sup>(1)</sup> - Dipartimento di Informatica, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia<sup>(2)</sup> - Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”, Bari<sup>(3)</sup>*

### OBIETTIVO

Realizzazione di un’applicazione multimediale per educare bambino e genitori all’esordio del diabete, riformulando attraverso il gioco la sua nuova quotidianità con il diabete e favorendo modifiche comportamentali nella vita reale.

### METODI

L’aspetto educativo è inserito all’interno di una trama gioco che accompagna il percorso d’istruzione.

L’apprendimento dei contenuti è verificato tramite test riepilogativo al termine di ogni unità

L’approccio è dinamico e competitivo (punti/livelli/classifiche). Markup e scripting HTML5, CSS, PMP, Javascript.

Rivolto ad utenti 6-12 anni con diabete tipo 1, genitori e team multidisciplinare con strategie di insegnamento tutoriale.

IL PERCORSO EDUCATIVO utilizza la metafora del Pirata alla ricerca del Tesoro, suddiviso in 5 tappe fondamentali costellate di informazioni ed autovalutazione (5 isole: Isola Deserta, Vulcano, Foresta, Maya, Isola di Ghiaccio) all’interno di un arcipelago integrato in un profilo narrativo del gioco che ripercorre gli aspetti fondamentali del diabete (INSULINA, IPOGLICEMIA, IPERGLICEMIA, ESERCIZIO FISICO, ALIMENTAZIONE). Iter didattico: presentazione teorica, descrizione testuale con immagini e somministrazione di quiz per la verifica dell’apprendimento.

Ogni “isola” viene presentata con la tipica iconografia dei videogiochi, per ricondurre l’approccio ad una situazione ludica, dove i test appaiono sottoforma di cruciverba, riquadri, giochi nell’ambientazione del Mondo dei Pirati, senza trascurare la completezza dei contenuti relativi all’autogestione, con linguaggio adatto a tutta la famiglia.

I progressi ottenuti possono essere monitorati dal team per controllare il percorso di apprendimento.

### CONCLUSIONI

La creazione del gioco didattico “Isola del tesoro” attraverso una dinamica semplice ed intuitiva (EDUTAINMENT) permette di proporre i contenuti relativi all’autogestione del diabete senza che risultino noiosi o complessi, traendo beneficio dall’attività ludica e competitive del gioco secondo il modello educativo di apprendimento attraverso l’esperienza di sé (learning by doing), finalizzata al raggiungimento degli obiettivi educativi all’esordio, con riduzione del carico psicologico post-diagnosi.

L’applicazione multimediale consente al paziente diabetico di apprendere non solo le specifiche nozioni e abilità pratiche sul diabete, ma anche acquisire atteggiamenti positivi nei confronti del suo stato diabetico, interesse per l’intervento terapeutico e convinzione di essere in grado di autogestire la malattia (empowerment), modificando quelle convinzioni che sono ostacolo ad una efficace autogestione, generanti difficoltà all’inclusione sociale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 65 - VALUTAZIONE NEUROCOGNITIVA IN BAMBINI CON IPOTIROIDISMO SUBCLINICO LIEVE IDIOPATICO

*Sara Alfano - Miriam Polizzi - Raffaella Di Mase - Carla Ungaro - Cristina Moracas - Carmela Bravaccio  
Mariacarina Salerno*

*Università di Napoli Federico II, AOU Federico II/ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Napoli*

### OBIETTIVI

Valutare la performance neurocognitiva in bambini con ipotiroidismo subclinico (IS) lieve idiopatico di lunga durata prima e dopo terapia con levotiroxina (L-T4).

### METODI

Trentacinque bambini ( $8.8 \pm 0.5$  anni, 18 maschi) con IS idiopatico di grado lieve (livelli sierici di TSH compresi tra 4.5 e 10 mUI/L) e persistente nel tempo (durata  $\geq 2$  anni) venivano arruolati nello studio insieme a trentacinque controlli sani, appaiati per sesso, età e stadio puberale. Ventuno bambini IS accettavano di sottoporsi ad un trial terapeutico di due anni con L-T4 (IS-gruppo 1), i restanti 14 rifiutavano il trattamento (IS-gruppo 2). Il Quoziente Intellettivo (QI) veniva valutato attraverso la Wechsler Intelligence Scale-revised for children all'ingresso nello studio in tutti i soggetti arruolati (IS e controlli) e dopo due anni sia negli IS-gruppo 1 (trattati) che negli IS-gruppo 2 (non trattati).

### RISULTATI

All'ingresso nello studio non si riscontravano differenze significative in termini di QI verbale (QIV), di performance (QIP) e totale (QIT) né tra IS e controlli (QIV  $98.9 \pm 2.4$  vs  $92.5 \pm 3.8$ ; QIP  $100.9 \pm 1.7$  vs  $102.9 \pm 2.9$ ; QIT  $99.8 \pm 2.0$  vs  $100.6 \pm 3.0$ , rispettivamente), né tra IS-gruppo 1 e -gruppo 2 (QIV  $100.8 \pm 3.0$  vs  $96.1 \pm 4.2$ ; QIP  $102.2 \pm 2.3$  vs  $99.0 \pm 2.6$ ; QIT  $101.5 \pm 2.6$  vs  $97.2 \pm 3.0$ , rispettivamente). Dopo due anni di terapia, negli IS-gruppo 1 si assisteva a normalizzazione dei livelli sierici di TSH rispetto a quelli basali ( $6.2 \pm 0.2$  vs  $3.2 \pm 0.4$  mUI/L,  $p < 0.0001$ ), senza tuttavia alcun cambiamento significativo della performance neurocognitiva (QIV  $100.3 \pm 3.5$ , QIP  $105.9 \pm 3.0$ , QIT  $103.7 \pm 3.3$ ) sia rispetto ai valori di partenza che rispetto agli IS-gruppo 2 dopo i due anni di osservazione clinica (QIV  $96.9 \pm 3.9$ , QIP  $99.3 \pm 2.6$ , QIT  $97.5 \pm 2.9$ ).

### CONCLUSIONI

L'IS persistente in età pediatrica non sembra essere associato ad alterazioni dello sviluppo neurocognitivo e due anni di trattamento con L-T4 non modificano significativamente il QI di questi soggetti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 66 - INFLUENZA DELLA PUBERTÀ SULLA RISPOSTA DELL'ORMONE DELLA CRESCITA AL TEST DA STIMOLO CON CLONIDINA

*Anastasia Ibbà*<sup>(1)</sup> - *Chiara Guzzetti*<sup>(1)</sup> - *Letizia Casula*<sup>(1)</sup> - *Sabrina Pilia*<sup>(1)</sup> - *Mariacarla Salerno*<sup>(2)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(3)</sup> - *Mohamad Maghnie*<sup>(4)</sup> - *Sandro Loche*<sup>(1)</sup>

*SSD Endocrinologia Pediatrica, P.O. Pediatrico Microcitemico Antonio Cao, Cagliari, Italia*<sup>(1)</sup> - *UOS Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II", Napoli, Italia*<sup>(2)</sup> - *UOC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia*<sup>(3)</sup> - *Clinica Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova, Genova, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Durante la pubertà si assiste ad un progressivo incremento della secrezione spontanea dell'ormone della crescita (GH), l'interazione tra steroidi sessuali e l'asse GH/IGF-I è alla base dello scatto accrescitivo puberale. Negli ultimi decenni diversi studi hanno dimostrato l'effetto della pubertà sulla risposta del GH ai test da stimolo con arginina e ipoglicemia insulinica. Per quanto riguarda il test con clonidina i dati sono pochi e contrastanti, sebbene sia uno dei test più utilizzati.

L'obiettivo dello studio è valutare l'influenza della pubertà sulla risposta del GH al test da stimolo con clonidina in bambini ed adolescenti sani con bassa statura.

### METODI

Sono stati inclusi nello studio 239 soggetti (159 M, 80 F; età  $10.12 \pm 3.36$  anni), sottoposti al test da stimolo con clonidina per lo studio della secrezione del GH, dopo aver escluso altre possibili cause di bassa statura. Tutti i test sono stati eseguiti a digiuno tra le 8 e le 9 del mattino. La clonidina è stata somministrata oralmente ( $0.15 \text{ mg/m}^2$ ) e i prelievi di sangue per la determinazione del GH sono stati eseguiti dopo 0, 30, 60, 90, e 120 minuti. Il GH è stato dosato in chemiluminescenza. Poiché non sono state rilevate differenze tra i sessi, maschi e femmine sono stati considerati insieme nell'analisi.

I soggetti sono stati suddivisi in 2 gruppi sulla base dello stadio puberale secondo Tanner: gruppo A (stadio 1, n=159), gruppo B (stadio 2-5, n=80). Le medie dei picchi di GH sono state confrontate con il test di Mann-Whitney.

### RISULTATI

Duecentoventotto su 239 hanno presentato una risposta normale al test. Gli undici soggetti con una risposta  $<7 \mu\text{g/L}$  (6 prepuberi e 5 puberi) hanno comunque mostrato una risposta normale ad un secondo test da stimolo (Arginina, Ipoglicemia Insulinica o Arginina+GHRH). La prevalenza dei falsi positivi è 4.6%. La media dei picchi di GH (A:  $14.92 \pm 6.15$ ; B:  $14.96 \pm 7.93$ ) è risultata simile nei 2 gruppi ( $p=0.54$ ).

### CONCLUSIONI

Nessuno dei soggetti ha manifestato effetti collaterali di rilievo durante o dopo il test. I nostri dati dimostrano che il test con clonidina è sicuro ed affidabile sia nei soggetti prepuberi che puberi. Sono in corso ulteriori studi per confermare e validare questo risultato.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 67 - UNO STRANO CASO DI PUBERTÀ PRECOCE PERIFERICA

Valentina Bonaita

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale Filippo del Ponte, Varese, Italia*

### INTRODUZIONE

La pubertà precoce periferica o gonadotropino-indipendente è una condizione che può derivare da masse gonadiche, malattie genetiche, quali testotossicosi congenita e sindrome di Mc Cune-Albright, disfunzioni endocrine (ipotiroidismo, ipertrofia surrenalica congenita o esposizione a sostanze esogene ("endocrine disruptors").

### CASO CLINICO

Il nostro report descrive un caso di pubertà precoce periferica in Pablo, 4 anni, giunto all'osservazione dell'Ambulatorio di Auxoendocrinologia Pediatrica.

All'esame clinico, si rilevavano peso 18,9 kg, statura 103,6 cm, con velocità di crescita di 13 cm/anno calcolata sugli ultimi 3 mesi, volume testicolare pari a 4 ml ipertrofia dell'asta peniena (G2 PH1 secondo Tanner). Agli esami ematici si riscontrava testosteronemia aumentata (10,1 nmol/L; vr 0,24-0,69 nmol/L) e livelli di gonadotropine soppressi; ecograficamente non sono state riscontrate masse testicolari o espansi surrenalici. Le indagini genetiche per la testotossicosi e la sindrome di Mc Cune-Albright non hanno evidenziato mutazioni a carico delle regioni codificanti dei geni LH/CG-R e GNAS. Al follow-up, dopo un anno, gli stadi puberali apparivano invariati, la velocità crescita era rallentata (6,85 cm/anno) con dosaggi ormonali rientrati nei limiti della norma per età. I valori di IGF-1, tuttavia, permanevano elevati per età e sesso (248 ng/mL; >97°percentile), assieme ad un'età ossea avanzata rispetto all'età cronologica di 2,4 anni. All'età di 5 anni e 7 mesi si è assistito a comparsa di lieve peluria pubica e acne al dorso, senza modificazioni dell'aspetto dei genitali esterni. Il valore di IGF-1 così come la velocità di crescita sono rientrati nella norma. Non è stata intrapresa pertanto alcuna terapia.

### DISCUSSIONE/CONCLUSIONI

Escluse la maggior parte delle possibili cause genetiche, ormonali e tumorali di pubertà precoce periferica, il nostro orientamento diagnostico si sposta verso la probabile interferenza di fattori esogeni ("endocrine disruptors"), che potrebbe spiegare anche l'andamento discontinuo della progressione dello sviluppo puberale. In anamnesi non sono emersi fattori di rischio che potessero indirizzare verso tale ipotesi, ma trattandosi di contaminanti diffusi nell'ambiente è spesso complicato risalire ad un rapporto di causa-effetto. In caso, dunque, di pubertà precoce periferica, devono essere sempre inseriti nella diagnosi differenziale possibili fattori scatenanti esogeni, anche in assenza di una chiara correlazione con l'esposizione a contaminanti ambientali specifici.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 68 - IL PROCESSO DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO: IL BAMBINO CON DIABETE ALL'ESORDIO

*Anna Inserra*<sup>(1)</sup> - *Irene Salvatore*<sup>(1)</sup> - *Laura Gambellini*<sup>(1)</sup> - *Nadia Tach*<sup>(1)</sup> - *Elisa Spanghero*<sup>(1)</sup> - *Manuela Zanatta*<sup>(1)</sup>  
*Francesca Franco*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Tavian*<sup>(2)</sup> - *Paola Cogo*<sup>(1)</sup> - *Assunta Bassetti*<sup>(3)</sup> - *Ilario Guardini*<sup>(4)</sup>

*SOC Clinica Pediatrica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Dipartimento Materno Infantile, Udine, Italia*<sup>(1)</sup> - *SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Dipartimento di Medicina Interna, Udine, Italia*<sup>(2)</sup> - *Dipartimento Materno Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, Italia*<sup>(3)</sup> - *Professioni Sanitarie, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Udine, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

L'educazione terapeutica ha un ruolo fondamentale nel garantire che il paziente possa affrontare il processo di dimissione in sicurezza. Un programma strutturato favorisce l'integrazione a livello multiprofessionale, la condivisione dei contenuti da trasmettere, il coordinamento dei singoli interventi e la verifica del grado di comprensione e competenza che è stato raggiunto dal paziente.

Lo scopo del progetto è di sensibilizzare e fornire una guida al personale infermieristico, rispetto a contenuti e metodi, da utilizzare nell'educazione ai genitori/bambino/caregiver con diabete all'esordio.

### METODI

Il progetto, basato sull'introduzione del teach back, è stato sviluppato durante il 2016/17 presso la SOC Clinica Pediatrica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, coinvolgendo infermieri, medici e dietista.

Gli strumenti sono stati sviluppati conformemente agli standard di accreditamento JCI relativi all'educazione del paziente e delle famiglie.

### RISULTATI

Il progetto ha permesso di individuare e condividere i contenuti educativi e timing di applicazione all'interno del team multiprofessionale, ed elaborare:

- A. linee guida educative per specifico problema di salute, risultati attesi, metodi, risorse e fasi della degenza, da utilizzare per l'educazione e la verifica dell'apprendimento (applicazione del teach back);
- B. un opuscolo e tre video educativi per supportare il personale e di utilità anche ai genitori/bambino/caregiver;
- C. una griglia di valutazione del raggiungimento degli obiettivi educativi tramite un percorso suddiviso in step;
- D. un questionario di gradimento riguardante il percorso educativo, da compilarsi a cura dei genitori/bambino/caregiver.

Gli strumenti elaborati sono stati testati da un gruppo pilota di professionisti per definire l'integrazione del modello educativo nel flusso di lavoro.

### CONCLUSIONI

Progettare ed implementare un percorso educativo condiviso e strutturato, ed utilizzare il teach back come metodo di valutazione, permette di fornire ai genitori/bambino/caregiver dei contenuti omogenei e tracciabili, evidenziando - grazie a una verifica intermedia e finale - la necessità di rinforzo educativo o il raggiungimento dell'obiettivo e può aumentare la sicurezza e abilità educativa del personale, riflettendosi indirettamente anche sulla diminuzione della durata della degenza e i conseguenti costi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 69 - UNO STRANO CASO DI IPERTIROIDISMO

*Michela Stanco - Anna Grandone - Caterina Luongo - Grazia Cantelmi - Emanuele Miraglia Del Giudice - Laura Perrone*

*Clinica Pediatrica / DAI Materno-infantile, Università Degli Studi Della Campania, Napoli*

### CASO CLINICO

Bambina di 10 anni giungeva alla nostra osservazione per gozzo. Familiarità per noduli tiroidei e tiroidite autoimmune.

### ESAMI DI I E II LIVELLO

All'esame obiettivo la tiroide era palpabile e visibile a collo normoestesio, la cute calda e sudata. Frequenza cardiaca: 112 bpm. Dosaggi ormonali: FT3 12,8 pg/ml; FT4 42,5 pg/ml; TSH 3,148 mcUI/ml; TRAb negativi. Ecografia tiroidea: "tiroide di dimensioni aumentate (lobo dx mm 21x20x50; lobo sn mm 25x19x53; istmo mm 5,2) ad ecostruttura parenchimale disomogenea". RMN encefalo: "cavità sellare di regolare ampiezza; regolare morfologia e segnale all'adeno-ipofisi, con omogenea impregnazione contrastografica; regolare il segnale della neuroipofisi; peduncolo in asse".

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

La mancata soppressione del TSH e la negatività dei TRAb permettevano di escludere l'ipotesi di Morbo di Basedow. Il normale reperto alla RMN encefalo, nonché la scarsa sintomatologia rispetto all'entità dell'ipertiroidismo biochimico, permettevano di escludere la presenza di un adenoma ipofisario TSH secernente. Veniva posto, dunque, il sospetto di *Sindrome di Refetoff* (sindrome da resistenza periferica agli ormoni tiroidei) e veniva avviata un'indagine genetica per mutazioni del gene TR- $\beta$ . Dalla suddetta emergeva la mutazione nota A317T, nell'esone 9 del gene TR- $\beta$ , assente in entrambi i genitori.

### DISCUSSIONE

La Sindrome di Refetoff è una patologia molto rara (circa 1000 casi riportati in letteratura), causata, più frequentemente, da una mutazione a livello del recettore nucleare degli ormoni tiroidei (TR- $\beta$ ). Nel 75-80% dei casi si presenta in forma ereditaria, con trasmissione autosomica dominante. È caratterizzata dalla variabile compromissione del meccanismo di feed-back esercitato fisiologicamente dagli ormoni tiroidei sull'ipotalamo e sull'ipofisi, con conseguente elevazione di FT3 e FT4 e valori inappropriatamente elevati di TSH. Le manifestazioni cliniche sono estremamente varie, per la diversa espressione delle isoforme recettoriali nei tessuti bersaglio. I sintomi più comuni sono gozzo e tachicardia sinusale. Bisogna sospettare una Sindrome di Refetoff in tutti i pazienti con gozzo, elevazione di FT4, TSH non soppresso, TRAb negativi, che non mostrano segni e sintomi correlati al grado di ipertiroidismo biochimico.

### TERAPIA

La paziente intraprendeva terapia con  $\beta$ -bloccante non selettivo (Sotalolo cloridrato), poi sospesa per insorgenza di ectopie ventricolari. Attualmente effettua, presso il nostro centro, periodici controlli clinici, laboratoristici e strumentali.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 70 - ASSOCIAZIONE DI INSULINO RESISTENZA, ACIDO URICO E SINDROME METABOLICA CON ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI NELL'OBESITÀ PEDIATRICA

*Giulia Genoni*<sup>(1)</sup> - *Veronica Menegon*<sup>(2)</sup> - *Michela Sonzini*<sup>(1)</sup> - *Francesca Archero*<sup>(1)</sup> - *Matteo Castagno*<sup>(1)</sup> - *Roberta Ricotti*<sup>(1)</sup> - *Alice Monzani*<sup>(1)</sup> - *Massimiliano Martelli*<sup>(2)</sup> - *Carla Porta*<sup>(2)</sup> - *Elena Grossini*<sup>(3)</sup> - *Gianni Bona*<sup>(1)</sup> - *Simonetta Bellone*<sup>(1)</sup> - *Flavia Prodam*<sup>(1)</sup>

*Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(1)</sup> - *Chirurgia Vascolare, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia*<sup>(2)</sup> - *Laboratorio di fisiologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Obiettivi di questo studio sono stati 1) valutare la presenza di anomalie cardiovascolari precoci in un'ampia popolazione di bambini e adolescenti obesi, 2) valutare la potenziale associazione con l'insulino-resistenza (IR), i livelli sierici di acido urico (sUA) and la sindrome metabolica (MetS).

### METODI

Si tratta di uno studio caso-controllo. Sono stati consecutivamente arruolati 80 soggetti obesi di età 6-16 anni (età: 11.2±2.7 anni, BMI z-score 2.32±0.51) e 20 controlli normopeso (età: 10.9±2.5 anni, BMI z-score -0.76±0.98). Nell'intera popolazione sono state eseguite: valutazione antropometrica, valutazione ecocardiografica 2D, misurazione dello spessore intima-media carotideo (CIMT) e della rigidità aortica. I pazienti OB sono stati sottoposti a OGTT e valutazione biochimica.

### RISULTATI

I bambini obesi mostravano maggiori dimensioni, area (p=0.0001), volume (p=0.002) e massa (p=0.0001) ventricolari sinistri e diametro atriale sinistro (p=0.005) e una ridotta funzionalità diastolica espressa come rapporto E/A (p=0.005), rispetto ai controlli normopeso. Il CIMT era significativamente superiore negli obesi (p=0.0001) mentre nessuna differenza tra i due gruppi era presente nella rigidità e nello strain aortico. Il BMI z-score e la circonferenza vita correlavano positivamente con dimensioni, area, volume e massa ventricolari sinistri, diametro atriale sinistro e CIMT e negativamente con il rapporto E/A. L'IR (HOMA-IR) era positivamente associata con dimensioni, area (p=0.001), volume (p=0.001) e massa (p=0.0001) ventricolari sinistri, diametro (p=0.001), area (p=0.012) e volume (p=0.007) atriali sinistri e negativamente con il rapporto E/A (p=0.04) mentre l'insulino-sensibilità (ISI) mostrava associazioni opposte. Il sUA correlava direttamente con dimensioni, area (p=0.02), volume (p=0.017), massa (p=0.05) e indice di massa (p=0.015) ventricolari sinistri e inversamente con il rapporto E/A (p=0.05). Tra i soggetti obesi, 37 presentavano MetS secondo i criteri NCEP ATP III. I pazienti con MetS mostravano un diametro atriale sinistro (p=0.001), area (p=0.01) e volume (p=0.04) ventricolari sinistri significativamente superiori rispetto ai bambini obesi senza MetS. Il diametro atriale sinistro, l'area, il volume e la massa ventricolari sinistri dipendevano significativamente dal numero di criteri di MetS presenti.

### CONCLUSIONI

I bambini obesi mostrano alterazioni strutturali e funzionali cardiovascolari precoci correlate alla presenza di sindrome metabolica. L'iperuricemia rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare anche in età pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 71 - VALUTAZIONE DELL'ALTEZZA FINALE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA TRATTATI CON ORMONE DELLA CRESCITA

Antonella Lonero<sup>(1)</sup> - Carla Bizzarri<sup>(2)</sup> - Maurizio Delvecchio<sup>(3)</sup> - Boris Mola<sup>(1)</sup> - Luciano Cavallo<sup>(1)</sup>  
Maria Felicia Faienza<sup>(1)</sup> - Luca Dello Strologo<sup>(4)</sup> - Mario Giordano<sup>(5)</sup> - Francesco Emma<sup>(4)</sup> - Marco Cappa<sup>(2)</sup>

Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Unità Operativa Complessa Pediatria "B. Trambusti", Bari, Italia<sup>(1)</sup> - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma, Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Roma, Italia<sup>(2)</sup> - Azienda Ospedaliera Policlinico-Giovanni XXIII, Unità Operativa Complessa Pediatria "B. Trambusti", Bari, Italia<sup>(3)</sup> - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma, Unità Operativa di Nefrologia, Roma, Italia<sup>(4)</sup> - Azienda Ospedaliera Policlinico-Giovanni XXIII, Unità Operativa Complessa di Nefrologia Universitaria, Bari, Italia<sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

Il 30% circa dei bambini con Malattia Renale Cronica (MRC) presenta deficit di crescita. Tra i meccanismi coinvolti ci sono: malnutrizione, anemia, iperparatiroidismo secondario, acidosi, terapia corticosteroidica e anomalie dell'asse GH/IGF-1. La terapia con GH ricombinante (rhGH) viene raccomandata nei bambini che, sebbene sottoposti a trattamenti primari ottimali, presentano un rallentamento della velocità di crescita (HV). Confrontare le altezze finali (FH) dei bambini con MRC trattati con rhGH, con quelle di un gruppo omogeneo di pazienti con MRC non trattati e valutare i fattori in grado di influenzare la FH e la risposta alla terapia.

### METODI

Abbiamo seguito, dalla diagnosi di MRC fino alla FH, 68 bambini con HV<25° percentile, trattati con rhGH (durata del trattamento: 4.2±0.9 anni) e confrontato i parametri auxologici con quelli di un gruppo appaiato di 92 bambini con MRC non trattati con rhGH; 144 Bambini (90%) venivano sottoposti a trapianto renale.

### RISULTATI

	Pazienti trattati con rhGH	Controlli non trattati con rhGH	p
Altezza SDS pre-trattamento	-2.00±1.02	-0.96±1.11	<0.001
BMI SDS pre-trattamento	-0.64±1.24	-0.00±1.13	0.04
Altezza target SDS	-0.30±1.02	-0.47±0.92	0.29
Altezza finale SDS	-1.25±1.06	-1.06±1.17	0.29
Altezza finale corretta per target SDS	-0.91±1.03	-0.61±1.17	0.1
Guadagno staturale SDS	0.69±1.04	-0.22±1.18	0.001
BMI SDS all'altezza finale	-0.22±1.21	-0.13±1.23	0.66
Variazione BMI SDS	0.32±1.24	-0.21±1.29	0.1
Età al trapianto (anni)	12.25±4.57	13.83±5.42	0.07

- L'altezza finale SDS e l'altezza finale corretta per target non erano statisticamente differenti nel gruppo dei trattati e in quello dei controlli
- L'analisi multivariata ha mostrato che i fattori che influenzano positivamente la FH SDS in entrambi i gruppi sono l'altezza SDS all'inizio del trattamento e l'altezza target SDS.

### CONCLUSIONI

Le linee guida attuali raccomandano di iniziare la terapia con rhGH in tutti i bambini con MRC e deficit staturale, sebbene il suo utilizzo sia molto variabile. La terapia con rhGH a lungo termine è in grado di migliorare la HV in gran parte dei bambini con MRC e, quindi, migliorare la loro FH. I nostri risultati suggeriscono di trattare non solo i pazienti con MRC bassi, ma anche i pazienti con altezza nella norma ma al di sotto del proprio bersaglio genetico, al fine di prevenire il rallentamento della crescita e raggiungere una FH compatibile con il target.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 72 - PARAMETRI DENSITOMETRICI OSSEI E COMPOSIZIONE CORPOREA NEI NATI PRETERMINE E A TERMINE VALUTATI ALL'ETÀ CORRETTA DI QUARANTA SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

*Paola Diana*<sup>(1)</sup> - *Sara Notarnicola*<sup>(1)</sup> - *Cristina Traggiai*<sup>(2)</sup> - *Annalisa Calcagno*<sup>(1)</sup> - *Luca Antonio Ramenghi*<sup>(2)</sup> - *Mohamad Maghnie*<sup>(1)</sup> - *Natascia Di Iorgi*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Genova, Istituto Giannina Gaslini - Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(1)</sup> - *Istituto Giannina Gaslini, Patologia Neonatale, Genova, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Scopo dello studio è determinare massa ossea, massa magra e grassa nei pretermine (PT) e nei nati a termine (T) all'età corretta di 40 settimane di età gestazionale (EG).

### METODI

Abbiamo acquisito una scansione densitometrica (DXA-dual energy x-ray absorptiometry- LUNAR Prodigy, Infant software) di 62 neonati (PT=54: M=23, F=31, EG media=31.0±2.5; T=8: M=4, F=4, EG media=39.7±1.0), all'età media di 40.9±1.7 settimane EG, valutando contenuto minerale osseo (BMC,g), densità minerale ossea (BMD,g/cm<sup>2</sup>), massa grassa (g,%) e massa magra (g). Abbiamo considerato il corpo intero escludendo la testa (total body less head-TBLH) per la composizione corporea ed il tronco (basandoci sulla corrispondente regione di interesse automatica) per i dati del rachide.

### RISULTATI

I PT erano significativamente più leggeri (1545.7±484.4 vs 3465±260.1g, p<0.0001) e più corti (41.4±5.1 vs 50.7±1.7cm, p<0.0001) alla nascita, ma perfettamente paragonabili per peso e lunghezza al momento della valutazione; mostravano inoltre una maggiore massa grassa (20.5±5.1% vs. 16.7±6.3%, p=0.04) ed un contenuto simile in massa magra, rispetto ai T. I parametri ossei nei PT risultavano significativamente inferiori al corpo intero (BMD 0.196±0.043 vs. 0.275±0.011g/cm<sup>2</sup>, p<0.0001; BMC 25.0±5.7 vs. 48.2±6.8g, p<0.0001) e al rachide (BMD 0.183±0.042 vs. 0.252±0.020, p<0.0001; BMC 13.0±3.7 vs. 26.1±4.4, p<0.0001). Tutti i parametri ossei correlavano con il peso alla nascita (r=0.09-0.25, p sempre<0.07) e l'EG (r=0.16-0.49, p sempre<0.004) nei PT. All'analisi di regressione multipla nei PT la massa magra risultava essere un fattore predittivo positivo ( $\beta=4.339e-5$ , p=0.0035) mentre la massa grassa percentuale un fattore predittivo negativo ( $\beta=-0.002$ , p=0.0069) della BMD al corpo intero (adj.R<sup>2</sup>=0.601, p<0.0001), dopo correzione per EG e peso alla nascita; anche dopo correzione per la lunghezza ( $\beta=0.008$ , p=0.0075), la massa grassa percentuale si confermava come forte fattore predittivo negativo ( $\beta=-0.003$ , p=0.0002) della BMD al corpo intero (p<0.0001, adj.R<sup>2</sup>=0,649).

### CONCLUSIONI

I nostri dati dimostrano che i PT presentano un precoce recupero in termini di peso e lunghezza rispetto ai T, ma non altrettanto in termini di massa ossea; inoltre all'età corretta del termine la massa magra sembra essere più importante del peso alla nascita o del grado di prematurità per lo sviluppo della massa ossea, mentre la massa grassa sembra avere un impatto negativo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 74 - RISPOSTA TERAPEUTICA DOPO UN ANNO DI TERAPIA CON GH IN DIVERSE CATEGORIE PEDIATRICHE: GHD PARZIALE, S. TURNER, ISS E SGA. ESPERIENZA MONOCENTRICA

*Gemma Marinella*<sup>(1)</sup> - *Gabriella Pozzobon*<sup>(2)</sup> - *Giovanna Weber*<sup>(2)</sup> - *Cristina Partenope*<sup>(2)</sup> - *Roberta Pajino*<sup>(2)</sup>  
*Dario Gallo*<sup>(2)</sup> - *Chiara Damia*<sup>(2)</sup> - *Lorenzo Fioretti*<sup>(1)</sup>

*Ospedale San Raffaele, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale San Raffaele, Pediatria, Milano, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

1. Analizzare l'effettivo guadagno staturale ottenuto dai pazienti ISS dopo un anno di terapia con rhGH confrontandolo con le altre categorie quali deficit di GH parziale, SGA e S. di Turner.
2. Confrontare il guadagno staturale dei nostri pazienti appartenenti alle diverse categorie pediatriche con i criteri di buona risposta al primo anno di terapia presenti in letteratura.
3. Confrontare il dosaggio di rhGH utilizzato dal nostro centro con quelli proposti in letteratura valutando le differenze sia in termini di guadagno staturale ottenuto che di rischio biologico, inteso come incremento dei valori di IGF1 e dell'indice di insulino-resistenza, che di costi economici.

### METODI

Lo studio è stato condotto su 113 soggetti prepuberi (61 maschi e 52 femmine; età media 9aa) di cui 33 (29%) pazienti con ISS, 34 (30%) con GHD-p (parziale, picco tra 5-8 ng/mL), 33 (29%) SGA e 13 (12%) S. di Turner. La totalità dei pazienti è stata trattata con rhGH per un anno.

### RISULTATI

I 113 pazienti sono stati trattati per un anno con rhGH (Tabella 1). Nella nostra popolazione, tutte le categorie hanno soddisfatto i criteri di buona risposta accrescitiva presenti in letteratura. Il guadagno staturale dell'intera popolazione dei pazienti con ISS risulta inferiore alle altre categorie anche se solo in modo statisticamente significativo per i GHD-p. Tale differenza non è di univoca interpretazione, ma probabilmente imputabile al basso dosaggio. Tuttavia, sebbene la dose media utilizzata nei nostri pazienti con ISS (0.2mg/kg/sett) sia inferiore da quella somministrata negli studi in letteratura (pari a 0.35mg/kg/sett) il guadagno in altezza ottenuto risultata comparabile (+0.43SDSvs+0.49SDS). Inoltre nella nostra coorte è emerso un buon profilo di sicurezza con valori di IGF1 nella norma e superiori al range di normalità in solo due pazienti a differenza della popolazione della letteratura che presenta valori di IGF1 $\geq$ 2SDS in una ampia percentuale dei casi (valore considerato a rischio).

	ISS	GHD-p	SGA	Turner	
Dosaggio (mg/kg/sett)	0,20	0,20	0,21	0,27	
$\Delta$ Ht (SDS sec. Cacciari)	+0,43	+0,53	+0,51	+0,53	
$\Delta$ IGF1 (SDS sec. Cianfarani)	+1,68	+1,67	+1,86	+2,15	
Pz con IGF1 $>$ +2 SDS (SDS sec. Cianfarani)	2 (6%)	5 (14%)	4 (12%)	3 (23%)	
$\Delta$ HOMA-IR	+0,84	+0,78	+0,55	+0,46	
$\Delta$ V.C. (SDS sec. Tanner)	+3,84	+4,42	+4,07	+4,03	
Criteri	Bang et al.	no	si	si	si
	Ranke et al.	si	si	si	si
	Bakker et al.	si	si	//	si
	Percentuale totale	40-100%	40-82%	39-91%	46-100%

### CONCLUSIONI

1. Nonostante il basso dosaggio utilizzato nei nostri pazienti, tutte le categorie trattate con GH hanno soddisfatto i criteri di buona risposta accrescitiva al primo anno di trattamento, in particolare la popolazione di GHD-p e S. di Turner.
2. Nonostante il guadagno staturale dei pazienti con ISS sia inferiore a quello delle altre categorie pediatriche (GHD-parziale (+0.53 SDS), SGA (+0.51 SDS), sindrome di Turner (+0.53SDS)) l'accrescimento risulta adeguato rientrando nei criteri di buona risposta, pertanto il trattamento appare utile e giustificato.
3. I dosaggi utilizzati dal nostro centro, più bassi per tutte le categorie e statisticamente inferiori per gli ISS, sono ugualmente efficaci, maggiormente sicuri e più economici.
4. Utile approfondire con una popolazione più ampia e trattata fino a statura definitiva, per individuare la dose con miglior rapporto costo/efficacia sia in termini biologici, economici ed auxologici.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 75 - UN CASO CLINICO DI DISGENESIA GONADICA E IPOSTURALITÀ: LUCI E OMBRE SUL CROMOSOMA Y

*Elisa Arturi*<sup>(1)</sup> - *Valentina Bonaita*<sup>(1)</sup> - *Beatrice Ascolese*<sup>(1)</sup> - *Adelaide Bussini*<sup>(2)</sup> - *Rosario Casalone*<sup>(2)</sup>  
*Alessandro Salvatori*<sup>(1)</sup>

*Scuola di specialità in Pediatria, Ospedale Filippo del Ponte, Varese, Italia*<sup>(1)</sup> - *Genetica Medica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia*<sup>(2)</sup>

### INTRODUZIONE

Le disgenesie gonadiche (DG) rappresentano un ampio gruppo di condizioni cliniche con fenotipi estremamente variabili, caratterizzati da sviluppo gonadico fetale anomalo. Tra di esse si distingue la disgenesia gonadica mista (Dgm) nei soggetti con cariotipo 45,X/46,XY e sue varianti, con incidenza pari a 1,5:10.000 nati vivi.

### SCOPO

In questo report è descritto il caso di Cristian, un bambino ipostaturale di 5 anni, con mosaicismi cromosomico 45,X/46,X,del(Y)(q11) evidenziato tramite amniocentesi e confermato in epoca post-natale.

### CASO CLINICO

Cristian viene inviato dal genetista presso il nostro ambulatorio di Auxoendocrinologia pediatrica dell'Ospedale F. Del Ponte di Varese. All'esame obiettivo il piccolo presenta fenotipo maschile normale per età ed ipostaturalità (<3°pc, -2,9 DS) con Rappold Score francamente aumentato (pari a 13). L'anamnesi fisiologica e patologica remota non sono risultate significative. Abbiamo quindi indagato l'eziologia della bassa statura, in particolare sono state escluse cause quali celiachia, tireopatie, deficit di GH, problematiche cardiologiche, epatiche o renali; è stata infine valutata l'età ossea e la funzionalità del gene SHOX, i cui esiti non sono ancora disponibili.

Il quadro clinico di Cristian orienta per un'ipostaturalità brachimelica derivante dall'anomalo mosaicismi cromosomico. In letteratura sono descritti infatti diversi casi di disgenesia gonadica mista correlata a scarsa crescita staturale, derivante probabilmente da un'aploinsufficienza del gene SHOX mappata nella regione pseudoautosomica dei cromosomi sessuali. La terapia utile ed efficace per tale ipostaturalità è l'analogo ricombinante dell'ormone della crescita, tanto più efficace, tanto più precocemente intrapreso.

Pazienti con DG devono inoltre essere attentamente monitorati per l'aumentato rischio oncologico, in particolare di tumori a cellule germinali, e la probabile infertilità.

### CONCLUSIONI

L'ipostaturalità è un segno clinico comune a patologie di diversa origine. In caso di eziologia non chiara, anche nei soggetti di sesso maschile, sarebbe sempre utile procedere con indagine genetica di I livello, quale il kariogramma, per escludere una possibile DG. Seppur si tratti, infatti, di patologie rare, l'aumentato rischio oncologico correlato impone una tempestiva presa in carico del paziente per attuare un follow-up clinico e radiologico. Inoltre la possibilità di intraprendere precocemente una terapia con ormone della crescita migliora la prognosi staturale e la qualità di vita di questi soggetti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 76 - RELAZIONE TRA URICEMIA E STIFFNESS AORTICA IN BAMBINI ED ADOLESCENTI OBESI O SOVRAPPESO

*Maria Cristina Castiglione*

*U.O.S. Diabetologia Pediatrica c/o U.O.C. Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina – Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro” – Università di Palermo*

### OBIETTIVI

Numerosi studi hanno documentato che l’obesità ed il sovrappeso, in età pediatrica, si accompagnano spesso ad un aumento della rigidità aortica. I meccanismi di tale aumento sono solo in parte noti. L’iperuricemia, frequentemente presente nei bambini ed adolescenti obesi, in alcuni studi trasversali e longitudinali effettuati negli adulti, ha evidenziato correlazioni significative con la stiffness aortica. Pochi dati esistono in letteratura sulla possibilità che tali correlazioni siano presenti anche in età pediatrica. Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare le eventuali relazioni tra i livelli sierici di acido urico e la velocità dell’onda sfimica (PWV) aortica in un gruppo di soggetti sovrappeso od obesi normotesi in età pediatrica.

### METODI

Sono stati studiati 48 bambini ed adolescenti in sovrappeso od obesi afferenti per la valutazione metabolica all’U.O. di Diabetologia Pediatrica della U.O.C. Clinica Pediatrica di Palermo. In tutti i soggetti, di età compresa tra i 7 ed i 16 anni, sono state rilevate le misure antropometriche, registrati i valori pressori e dosati i principali parametri metabolici, compresa l’uricemia. Sono stati esclusi i soggetti ipertesi e quelli con diabete mellito. Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a misurazione della PWV aortica mediante dispositivo oscillometrico automatico (Arteriograph Tensiomed, Ungheria).

### RISULTATI

Nei bambini ed adolescenti con uricemia al di sopra della mediana (5.5 mg/dl) la PWV aortica è risultata significativamente più alta ( $6.1 \pm 1.8$  vs  $4.9 \pm 0.7$  m/sec;  $p = 0.016$ ) rispetto a coloro che avevano valori inferiori di uricemia. Analogo comportamento hanno mostrato gli scostamenti della PWV aortica dai valori corrispondenti al 90° ( $p = 0.023$ ) e 97° percentile ( $p = 0.036$ ) per l’età nei 2 gruppi distinti per i livelli di uricemia. Una stretta correlazione positiva è stata rilevata tra uricemia e PWV aortica ( $r = 0.46$ ;  $p = 0.006$ ). Tale relazione è rimasta significativa anche dopo correzione per età, pressione arteriosa media e circonferenza vita ( $p = 0.01$ ).

### CONCLUSIONI

I nostri risultati, confermando l’associazione tra uricemia e alti livelli di stiffness arteriosa, supportano l’ipotesi secondo cui l’iperuricemia, anche in età pediatrica, può avere effetti negativi sulle proprietà elastiche delle grandi arterie.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 77 - AMENORREA SECONDARIA IN PAZIENTE CON SINDROME WAGRO

*Laura Di Pasquale*<sup>(1)</sup> - *Silvia Majore*<sup>(2)</sup> - *Salvatore Scommegna*<sup>(1)</sup> - *Luigi Laino*<sup>(2)</sup> - *Mauro Calvani*<sup>(1)</sup>  
*Paola Grammatico*<sup>(2)</sup>

*Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Pediatria, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università La Sapienza, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, U.O.C Laboratorio di genetica medica, Dipartimento di Medicina Molecolare, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Arianna, 16 anni 3/12, viene riferita al nostro Centro per "Obesità ed amenorrea secondaria".

Nata a termine di gravidanza decorsa con positizzazione della sierologia per CMV, al terzo mese di gestazione, non confermata successivamente. Parto eutocico. PN 3,510 gr, LN 50 cm. Alla nascita diagnosticati glaucoma congenito ed aniridia, ricondotti all'infezione materna da CMV. Ritardo globale dello sviluppo psicomotorio (RM cerebrale nella norma all'età di 2 anni). Menarca a 10 anni, cicli di ritorno regolari per due anni, amenorrea secondaria nei successivi quattro anni. Dai 14 anni comparsa di polifagia, con progressivo incremento ponderale (10 Kg in 20 mesi). Progressiva deflessione della crescita staturale dall'epoca del menarca, per i successivi quattro anni (da -1,5 DS a -2,7 DS), con TG  $158,5 \pm 8,5$  cm (-0,93 DS). Due anni addietro presso altro Centro, eseguiti GnRh test e dosaggio di PRL, TSH, AMH, testosterone, insulinemia risultati nella norma. Alla nostra prima valutazione: H 145,4 cm (-2,9 DS), P 61,1 Kg (+0,6 DS), BMI 28,9 Kg/m<sup>2</sup> (+1,96 DS); stadio puberale: B5P4Ah+; mani e piedi piccoli, brachidattilia, alluci lievemente spatolati, arretrati e valghi, bocca piccola; in OD ipovisus e nistagmo; protesi corneale a sin.

### IPOTESI DIAGNOSTICA

Amenorrea secondaria a quadro sindromico.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

LH 6,7 mU/ml, FSH 7,1 mU/ml, 17 $\beta$  estradiolo 15 pg/ml, PRL 13,4 ng/ml, testosterone 0,2 ng/ml. Nei limiti di norma cortisolemia, cortisoluria/24 ore, 17 $\alpha$ -OH-Progesterone,  $\Delta$ 4-Androstenedione, DEAS, ACTH, TSH, FT4, glicemia, insulinemia. Si segnala ipercolesterolemia.

Ecografia renale: al terzo superiore del rene dx circoscritta iperecogenicità corticale di 7-8 mm, compatibile con esiti flogistici.

Ecografia pelvica: utero con DCF 46 mm, DT 26 mm, DAP 16 mm. Ovaie di dimensioni ridotte (dx 15,5 x 14,5 mm, sin 16,5 x 13,5 mm), senza evidenti formazioni follicolari.

Cariotipo: 46, XX, del (11) (p13p15).ish del (11) (D11S2071+); CGH array: delezione braccio corto di un cromosoma 11 di circa 13 Mb, compresa tra la banda p 15.1 e la banda 13.

DEXA: nei limiti di norma.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Sindrome WAGRO con sospetta amenorrea ipotalamica. Proposta terapia estroprogestinica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 78 - PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA NELLA FASE DI TRANSIZIONE IN PAZIENTI CON SINDROME DI PRADER-WILLI

*Graziano Grugni<sup>(1)</sup> - Danilo Fintini<sup>(2)</sup> - Alessandro Sartorio<sup>(1)</sup> - Sarah Bocchini<sup>(2)</sup> - Sofia Tamini<sup>(1)</sup> - Antonino Crinò<sup>(2)</sup>*

*IRCCS Ospedale S. Giuseppe - Istituto Auxologico Italiano, Divisione di Auxologia, Verbania, Italia<sup>(1)</sup> - IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UOS di Patologia Endocrina Autoimmune, Palidoro (Roma), Italia<sup>(2)</sup>*

### OBIETTIVI

La sindrome di Prader-Willi (PWS) rappresenta la più comune forma di obesità genetica ed è contraddistinta da morbilità e mortalità precoce, provocate soprattutto dalle conseguenze del grave eccesso ponderale, quali le complicanze cardiorespiratorie e metaboliche, tra cui il diabete mellito di tipo 2 (DMT2). A questo proposito è stato suggerito un possibile ruolo svolto dalla sindrome metabolica (SM), a sua volta implicata come fattore di rischio per lo sviluppo di cardiovasculopatia aterosclerotica e DMT2. Poiché nel soggetto PWS il DMT2 e l'ipertensione arteriosa si sviluppano più frequentemente durante l'epoca della transizione, in questo studio abbiamo valutato la prevalenza di SM in un gruppo di questi pazienti in tale fascia d'età.

### METODI

Sono stati reclutati 92 soggetti con PWS [40 M:52 F, 64 obesi e 28 non-obesi, di età compresa tra 17.9 e 25 anni], nei quali sono stati rilevati: BMI, circonferenza della vita, glicemia, trigliceridi, colesterolo HDL (HDL-C) e pressione arteriosa. La SM è stata definita in accordo con i criteri di Alberti et al. (Circulation 120:1604, 2009). I PWS obesi sono stati confrontati con un gruppo di controllo composto da 24 individui con obesità essenziale (OB).

### RISULTATI

I pazienti PWS non-obesi avevano una ridotta prevalenza di ipertensione arteriosa (3.6%) rispetto agli obesi PWS (32.8%) ed agli OB (16.7%) ( $p=0.005$ ). Lo stesso si evidenziava per i ridotti livelli di HDL-C (21.4% vs 50.0% vs 58.3%,  $p=0.01$ ). Nei 3 gruppi la frequenza di ipertrigliceridemia era simile (10.7% vs 14.1% vs 12.5%). Le alterazioni del metabolismo glucidico erano più frequenti nei PWS obesi (25%) rispetto ai PWS non-obesi (7.1%) ed agli OB (4.2%) ( $p<0.001$ ). La prevalenza di SM era del 31.2% nei PWS obesi, 20.8% negli OB e 3.6% nei PWS non-obesi ( $p<0.0005$ ).

### CONCLUSIONI

I nostri dati dimostrano una ridotta frequenza di SM e delle sue componenti nei PWS non-obesi, mentre le prevalenze osservate nei PWS obesi sono superiori a quelle degli OB, ad indicare un precoce deterioramento del loro stato metabolico. Ciò conferma il ruolo cruciale svolto dall'obesità nella PWS e l'importanza della sua prevenzione, nonché la necessità di un programma di screening mirato alla diagnosi precoce di SM.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 80 - CASO CLINICO: PUÒ LA SOMMINISTRAZIONE DI VITAMINA D ED OMEGA-3 AD ALTO DOSAGGIO FERMARE LA PROGRESSIONE DEL DIABETE TIPO 1 AUTOIMMUNE?

*Francesco Cadario*<sup>(1)</sup> - *Silvia Savastio*<sup>(1)</sup> - *Angela Maria Rizzo*<sup>(2)</sup> - *Gianni Bona*<sup>(1)</sup> - *Camillo Ricordi*<sup>(3)</sup>

*Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Novara, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Farmacologia e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*<sup>(2)</sup> - *Diabetes Research Institute and Cell Transplant Program, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Stati Uniti D' America*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO

Due casi clinici, un ragazzo di 14 anni ed un bambino di 7 anni, con esordio classico di T1DM, pattern genetico e autoimmune, dopo aver conseguito il compenso metabolico con terapia insulinica, hanno iniziato l'assunzione di vitamina D (25OHD) e acidi grassi omega-3 ( $\Omega$ -3) ad alto dosaggio, il primo dal 9° giorno dopo la diagnosi (25.000 UI colecalciferolo/settimana e 2.400 mg EPA+DHA/die), il secondo a 30 giorni dalla diagnosi (1000 UI colecalciferolo/die e 1500 mg EPA+DHA/die). Entrambi hanno presentato rapida remissione della malattia, ripresa di significativa secrezione endogena di insulina, e conseguente riduzione del fabbisogno insulinico esogeno (1°: 0,2 UI/Kg/die; 2°: 0,08 UI/Kg/die), controllo metabolico adeguato (HbA1c 6,7% e 5,8%) e buona secrezione di C-peptide (>0,5 ng/ml) a distanza di 13 e 16 mesi dall'esordio. Non si sono avuti effetti collaterali, nè modifica dei parametri biochimici, tranne una lieve riduzione di trigliceridi nel bambino.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Indubbiamente l'apoptosi  $\beta$ -cellulare è il meccanismo comune di insorgenza di T1D e termine della fase di remissione/luna di miele, che comporta la progressiva scomparsa di secrezione endogena di insulina. Il quadro istologico corrispondente di "insulite" si caratterizza da infiltrazione linfo-monocitica e neutrofila, e ha come mediatori numerose citochine proinfiammatorie. Dati epidemiologici in letteratura mostrano come l'assunzione di olio di fegato di merluzzo in gravidanza e nel primo anno di vita sia in grado di ridurre il rischio di sviluppare T1D (OR 0,7,  $p < 0,001$ ). La funzione immunomodulatoria di vitamina D è supportata da numerosi studi. Gli  $\Omega$ -3 sono precursori di citochine antinfiammatorie in grado di rallentare il processo di flogosi cellulare e verosimilmente la progressione di T1D durante la fase di remissione.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Sono stati valutati i livelli di 25OHD, acidi grassi polinsaturi  $\Omega$ 3 [acido eicosapentaenoico (EPA); acido docosaesaenoico (DHA)] e  $\Omega$ 6 [acido arachidonico (AA)]. L'obiettivo tramite supplementazione era mantenere livelli di 25OHD >30 ng/ml, e un rapporto AA/EPA <3.

La valutazione di C-peptide dopo somministrazione di pasto standard (1° caso), o di comune colazione (2°) ha permesso di definire C-peptide:glicemia ratio, pre e post prandiale, con conferma di persistente secrezione insulinica endogena

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

La somministrazione di vitaminica D e  $\Omega$ -3 ad elevato dosaggio potrebbero aiutare a preservare la funzione beta cellulare, mediante un meccanismo immunomodulatore e di riduzione del processo infiammatorio, quando somministrate durante il periodo di "luna di miele" di T1D.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 82 - ALTERAZIONI PRECLINICHE CAROTIDEE E PATTERN PRESSORI IN UNA POPOLAZIONE DI BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 1: STUDIO PRELIMINARE

*Oriana Bologna*<sup>(1)</sup> - *Rosalia Roppolo*<sup>(1)</sup> - *Angelo Florio*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Castiglione*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Tranchida*<sup>(1)</sup> - *Giusy Elisa Galione*<sup>(1)</sup> - *Luca Alessi*<sup>(1)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(1)</sup> - *Giuseppe Mulè*<sup>(2)</sup> - *Francesca Cardella*<sup>(1)</sup>

*U.O.S. Diabetologia Pediatrica c/o U.O.C. Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G.D'Alessandro – Università di Palermo, Palermo, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica – Università di Palermo, 2Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica – Università di Palermo, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Il diabete mellito tipo 1 (DMT1) è caratterizzato da un' elevata mortalità per cardiovasculopatie e l'ipertensione contribuisce significativamente allo sviluppo e progressione del processo aterosclerotico. Scopo di questo studio è quello di valutare, in bambini e adolescenti con DMT1, la prevalenza di anomalie dei pattern pressori rilevati dal monitoraggio ambulatoriale 24h della pressione arteriosa (ABPM) e di alterazioni morfologiche precliniche carotidiche.

### METODI

I soggetti affetti da DMT1, in trattamento insulinico multiiniettivo, normoalbuminurici e con durata di malattia > di 2 anni, sono stati reclutati tra quelli afferenti alla U.O.S. di Diabetologia Pediatrica della U.O.C. Clinica Pediatrica di Palermo. L'ABPM è stato effettuato mediante registratore oscillometrico validato. Lo spessore miointimale carotideo (cIMT) è stato determinato attraverso esame Eco-color-Doppler dei tronchi sovraortici (TSA)

### RISULTATI

Dei 56 soggetti arruolati (26 maschi, età media  $14,2 \pm 2,8$  anni; durata media di malattia  $6,1 \pm 3,6$  anni) il 60% dei soggetti, presentava valori di cIMT > del 95 percentile per l'età e il 62% > del 95 percentile per l'altezza. La valutazione clinica della pressione arteriosa (PA), ha evidenziato valori tensivi compatibili con ipertensione e preipertensione rispettivamente nell'11% e nel 7% dei soggetti. Tra i 24 soggetti sottoposti ad ABPM, l'82% mostrava alterazioni del profilo circadiano della PA: il 75% aveva un pattern non dipping, (riduzione PAS media notturna <10% rispetto alla media diurna) e l'8% presentava un inverted dipper (PAS media notturna > PAS media diurna). Dall'analisi comparata dei dati ottenuti dell'ABPM e dalla misurazione della PA "clinica", è emerso che il 42% dei soggetti erano normotesi, il 29%, aveva un' ipertensione mascherata, il 21% presentava un' ipertensione notturna e l'8% aveva un'ipertensione da camice bianco.

### CONCLUSIONI

I risultati preliminari del nostro studio hanno evidenziato, nei bambini e negli adolescenti con DMT1, un' elevata prevalenza di elevati valori di cIMT e di anomalie dei profili pressori all'ABPM con significato clinico rilevante, in quanto forti predittori di forme di ipertensione sostenuta e di eventi cardiovascolari sottolineando l'importanza dell'utilizzo di strumenti affidabili e poco invasivi, come l'ABPM e la valutazione ecografica dei TSA, nella valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione pediatrica con DMT1.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 83 - DUE GEMELLI IDENTICI... MA NON IN TUTTO. UNA DIAGNOSI DIFFICOLTOSA

*Gabriella Cinzia Pozzobon - Giovanna Weber - Roberta Pajno - Chiara Maria Damia - Cristina Partenope - Dario Gallo  
Gemma Marinella - Lorenzo Fioretti*

*Ospedale San Raffaele, Pediatria, Milano, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

GR e GT nati da TC alla 32+5SG, gravidanza gemellare monocoriale biamniotica. Cariotipo ed array-CGH su liquido amniotico normali. Alla nascita ricovero in TIN per prematurità; entrambi AGA con lieve ritardo neuromotorio e ipotono; non altre complicanze. GT: criptorchidismo bilaterale e micropene, GR: testicolo sx in scroto e dx riconducibile in scroto. Nel primo anno di vita accrescimento ponderale regolare a -3 SDS e un progressivo rallentamento dell'accrescimento staturale (da -3SDS a -5 SDS), soprattutto dopo il sesto mese di vita. Nonostante scarto di crescita associato a quadro di micropene e criptorchidismo, Solo a 7 mesi GT è stato inviato per valutazione endocrinologica. Alla visita: facies bamboleggiante, pene 20\*11mm, testicolo sx in scroto, dx in canale inguinale riconducibile in scroto.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE E INDAGINI DI I E II LIVELLO

Nel sospetto di ipogonadismo ipogonadotropo a 9 mesi GT ha eseguito LHRH test: LH <0,1...3,8 mUI/ml ed FSH 0,8 ... 4,9 mUI/ml; inibina ed AMH nella norma. HCG test: testosterone <0.025...4,74ng/ml, diidrotestosterone 5,6 ... 479pg/ml.

Nel sospetto di ipopituitarismo, 1aa 3ms: in entrambi i fratelli peso -3 SDS, lunghezza -5 SDS, IGF1 indosabile (<15 mcg/L), ipoglicemia a digiuno (30mg/dl), cortisolemia (200ng/ml), esame urine e bilanci idrici adeguati. GT: valori di FT4 nella norma; GR: valori ripetutamente inferiori alla norma (0,8 ng/dl vn 0,93-1,7) con TSH inappropriatamente normale; gonadotropine basali e testosterone da prepubere. RMN encefalo: in entrambi ipoplasia peduncolo-ipofisaria ed ectopia della neuroipofisi; GR presenta inoltre verme cerebellare di dimensioni inferiori alla norma ruotato cranialmente.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Posta diagnosi di deficit di GH in entrambi su base clinica, ormonale (IGF1) e neuroradiologica ed iniziata terapia sostitutiva; GR inoltre presenta ipotiroidismo centrale ed ha iniziato terapia sostitutiva con L-tiroxina. Per micropene, GT ha effettuato terapia con testosterone con ottima risposta. Attualmente in corso di refertazione NGS per i geni legati al panipopituitarismo. Quadro compatibile con probabile deficit ipofisario multiplo ad espressione fenotipica ed ormonale diversa

### CONCLUSIONI

La diagnosi di ipopituitarismo risulta a tutt'oggi ancora difficile, a volte misconosciuta - nonostante quadri fortemente suggestivi. In questo caso, nonostante gemellarità monocoriale, presenza di espressività fenotipica ed ormonale diversa, a dimostrazione dell'ampia variabilità. Diverse le ipotesi diagnostiche: epigenetica? fattori "altro" condizionanti quadri diversi? Importante valutazione genetica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 84 - CASO CLINICO: SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA IN UNA NEONATA PRETERMINE

*Maria Francesca Messina*<sup>(1)</sup> - *Caterina Cacace*<sup>(2)</sup> - *Viviana Tulino*<sup>(2)</sup> - *Petronilla Meo*<sup>(2)</sup> - *Domenico Corica*<sup>(1)</sup>  
*Filippo De Luca*<sup>(1)</sup>

*Università di Messina, Dipartimento di Patologia Umana, Messina*<sup>(1)</sup> - *UO Pediatria- UTIN, Ospedale di Barone Romeo di Patti, ASP Messina, Messina*<sup>(2)</sup>

La sindrome da iperstimolazione ovarica è un'entità molto rara, conseguente ad un'immaturità dell'asse gonadico che può presentarsi soprattutto nelle neonate pretermine dopo circa due/tre mesi dalla nascita. La manifestazione clinica caratteristica è l'edema in regione vulvare, ipogastrica e radice delle cosce associata a cisti ovarica follicolare ed elevati livelli di estrogeni. I livelli estrogenici tendono a salire confermando una secrezione autonoma ed il quadro poi regredisce spontaneamente nell'arco di sei mesi.

Descriviamo il caso di una neonata, nata alla 25° settimana, da genitori non consanguinei, con parto eutocico e peso neonatale di 730 gr. Indice di APGAR: 1' = 1, 5' = 5. Intubata alla nascita e ventilata a pressione positiva con FIO<sub>2</sub> 0.50.

All'età di 3 mesi presenta un quadro di importante edema vulvare e della radice delle cosce ed esegue un dosaggio ormonale che evidenzia valori molto elevati di gonadotropine ed estrogeni (vedi tabella):

Età (mesi)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	17 β2 (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)	Alfa- fetoproteina (ng/ml)	beta-HCG (mIU/ml)
3	25.6	31.1	304	2.4		
4	1.8	0.8	206		19545.6	0.71
6	2.4	0.4	38		368.3	<0.3
12	5.9	0.1	<10		10.3	<1

L'ecografia pelvica (età 3 mesi) evidenzia nello scavo pelvico, sul versante mediano, paramediano di destra una grossolana formazione espansiva simil-cistica, di verosimile origine annessiale, a morfologia grossolanamente ovalare delle dimensioni di 45x25 mm circa il cui contenuto appare multiloculato per la presenza di diverse circoscritte componenti anecogene delimitate da sottili pareti, del diametro massimo di 1 cm circa ed un utero di dimensioni aumentate con rima endometriale ipoecogena. Un controllo ecografico a distanza di un mese mostra una netta riduzione della formazione cistica annessiale destra, sepimentata (25x15 mm); la stessa formazione risulta del tutto regredita dopo sette mesi (età 12 mesi) quando l'ecografia mostrava un utero con dimensioni di 12 mm (DT) x 9 mm (DAP).

L'evoluzione clinica del nostro caso conferma, come già riportato nei pochissimi lavori in letteratura, che la sindrome da iperstimolazione ovarica, sebbene possa comportare lo sviluppo di cisti di notevoli dimensioni, tenda alla risoluzione spontanea nell'arco di alcuni mesi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 85 - QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI GIOVANI ADULTI AFFETTI DA SINDROME DI MCCUNE-ALBRIGHT

*Daniele Tessaris*<sup>(1)</sup> - *Patrizia Matarazzo*<sup>(1)</sup> - *Roberto Lala*<sup>(2)</sup> - *Valter Dal Pos*<sup>(3)</sup> - *Luisa De Sanctis*<sup>(1)</sup>

*SSD Endocrinologia Pediatrica, Gruppo di Studio SIEDP Malattie da alterata funzione della Proteina GSalfa, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Torino, Italia*<sup>(1)</sup> - *Federazione Malattie Rare, Regione Piemonte, Torino, Italia*<sup>(2)</sup> - *Associazione Europea Amici della Sindrome di McCune-Albright, EAMAS, Torino, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

L'EAMAS (Associazione Europea Amici della Sindrome di McCune-Albright), con il supporto degli Endocrinologi Pediatri ha redatto un questionario conoscitivo sulla qualità di vita delle persone adulte con s. di McCune-Albright (MAS) al fine di individuare eventuali bisogni di salute e criticità dei percorsi assistenziali.

### METODI

Un questionario semistrutturato finalizzato ad indagare le diverse aree di vita dei pazienti MAS con età superiore a 18 anni è stato distribuito tramite la mailing list della Associazione: sono stati analizzati gli aspetti di salute specifici della patologia, le eventuali invalidità da essi derivati, lo stato lavorativo/professionale, la sfera affettiva/sexuale, il tipo di assistenza clinica e il supporto sociale/psicologico.

### RISULTATI

Sono stati analizzati 15 questionari compilati da 2 pazienti maschi e 13 pazienti femmine, età media alla valutazione di 31.3 anni (range da 18 a 58 anni). Tutti i pazienti presentano displasia fibrosa poliostotica, 10 un quadro di pregressa pubertà precoce periferica, 3 pazienti ipertiroidismo, 1 paziente ipersecrezione di GH, 3 un quadro di rachitismo ipofosforemico. 13 su 15 pazienti (86%) sono ancora seguiti per le proprie specifiche problematiche di salute: 8 dall'endocrinologo pediatrico, 2 dall'ortopedico pediatrico, 3 dal neurochirurgo. Solamente per 3 lo specialista di riferimento è un medico dell'adulto (internista/endocrinologo o ginecologo). Tra le disabilità in 13 sono emerse problematiche di deambulazione, in 3 disturbi visivi, in 4 problematiche estetiche, in 1 ipoacusia. Il dolore è presente in 13 su 15, con intensità media di 6.9 (scala da 0 a 10): 10 utilizzano presidi farmacologici, 4 presidi sia farmacologici che non farmacologici, 1 nessun presidio, con risposta media di 5.0 (scala 0-10). Le aree maggiormente compromesse risultano l'area lavorativa (per 9 su 15) e l'area affettivo-sexuale (per 13 su 15). Solamente 8 su 15 (53%) dichiarano di avere un supporto adeguato clinico-psicologico e sociale. La qualità di vita generale è definita molto buona da 1 paziente, buona da 5, passabile da 7, scadente da 2.

### CONCLUSIONI

L'età della transizione rappresenta un momento di elevata criticità, in particolare nelle patologie rare, per cui risulta fondamentale rafforzare i percorsi diagnostico-terapeutici in questa fascia di età, ampliare la rete multidisciplinare con la medicina dell'adulto, con il coinvolgimento diretto non solo dei clinici e dei ricercatori, ma anche delle associazioni dei pazienti stessi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 86 - CASO CLINICO: AMENORREA PRIMARIA IN UNA RAGAZZA CON UNA DELEZIONE NELLA REGIONE CRITICA DELLA XQ

*Maria Francesca Messina - Rosi Civa - Jlenia Fresta - Laura Cassone - Filippo De Luca*

*Università di Messina, Dipartimento di Patologia Umana, Messina, Italia*

La sindrome di Turner colpisce 1/2500 nate vive di sesso femminile. Dal punto di vista genetico è caratterizzata dalla mancanza della totalità o di una parte del cromosoma X o da alterazioni strutturali della X e per tale motivo il fenotipo può essere molto eterogeneo. Esiste una forte correlazione genotipo/fenotipo con un quadro clinico molto marcato nei casi di monosomia X e forme cliniche molto sfumate nelle pazienti con mosaicismi. La forma classica comprende: bassa statura, anomalie scheletriche, linfedema, malformazioni cardiache e renali, pterigio del collo, disgenesia gonadica ed un profilo neurocognitivo specifico.

In letteratura sono stati segnalati dei casi in cui erano presenti solo irregolarità mestruali, amenorrea primaria o secondaria, infertilità e bassa statura in soggetti con delezioni del braccio lungo della X. Una regione altamente critica per la normale funzionalità gonadica è stata identificata tra Xq13 e Xq28 e numerose delezioni localizzate in queste regioni sono state descritte in donne con insufficienza ovarica prematura.

Descriviamo il caso di una ragazza di 17 anni, giunta alla nostra osservazione per amenorrea primaria che presentava: statura 143.8 cm (-2.9 DS), statura target 151.2 cm (-2.0 DS), statura materna 147.0 cm (-2.5 DS), BMI 18.5, statura seduta/statura eretta = 0.528, stadi puberali di Tanner B5- P5, nessun segno dismorfico. Gli esami di laboratorio evidenziavano una condizione di ipogonadismo ipergonadotropo (FSH 234, LH 111 mIU/ml) con bassi livelli di estrogeni (< 5 pg/ml) e inibina B (3.7 pg/ml). L'ecografia pelvica mostrava un utero di tipo infantile (DL= 36 mm) ed ovaie non attivate (1 cc, assenza di follicoli). È stato, pertanto, effettuato un cariotipo che ha mostrato un'ampia delezione a carico del braccio lungo della X : 46, X del (Xq1.2) ed una FISH ha confermato la delezione terminale del braccio lungo della X con punto di rottura nella banda q21.1.

La paziente ha avviato terapia con estroprogestinici con conseguente induzione dei cicli mestruali.

Il nostro caso conferma come ampie delezioni del braccio lungo della X possano determinare un quadro di insufficienza ovarica prematura ma non associarsi necessariamente a segni clinici compatibili con la sindrome di Turner ad eccezione della bassa statura.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 87 - EFFETTI DEL DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA (GHD) E DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA SU MARKER PRECOCI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN ETÀ PEDIATRICA

*Flavia Barbieri - Nicola Improda - Andrea Esposito - Federica Anselmi - Donatella Capalbo - Antonio Cittadini  
Mariacarolina Salerno*

*Università degli Studi 'Federico II', Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Napoli, Italia <sup>(1)</sup>*

### OBIETTIVI

La disfunzione endoteliale è considerata un importante fattore di rischio nello sviluppo dell'arteriosclerosi, mentre l'aumento dello spessore medio-intimale delle carotidi rappresenta la più precoce alterazione morfologica della parete vasale nel corso del processo di aterogenesi. Obiettivo del nostro studio prospettico-caso controllo è stato valutare l'effetto del GHD e della terapia sostitutiva con GH su tali marker precoci di aterosclerosi in bambini affetti da GHD.

### METODI

Sono stati arruolati 24 bambini affetti da GHD ( $10.85 \pm 2.71$  anni) e ventiquattro controlli sani appaiati per età, sesso e BMI.

All'ingresso nello studio i bambini e i controlli sani sono stati sottoposti a misurazione dei parametri auxologici, valutazione della funzione endoteliale tramite ecografia dell'arteria brachiale in corso di dilatazione flusso-mediata e un'ecografia dei tronchi sovra-aortici. Sono stati quindi valutati i seguenti parametri: rapporto vita-altezza (WHtR) come indice di adiposità viscerale, vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (FMD) e spessore medio-intimale delle arterie carotidi comuni (cIMT) ed interne (iIMT).

La valutazione di tali parametri è stata ripetuta dopo un anno di terapia sostitutiva nei bambini affetti da GHD e dopo un anno di follow-up nei controlli.

### RISULTATI

All'ingresso nello studio i bambini affetti da GHD presentavano valori significativamente più alti di WHtR ( $0.47 \pm 0.05$  vs  $0.45 \pm 0.03$ ;  $p=0.01$ ) e più bassi di FMD ( $8.75 \pm 2.44$  vs  $11.85 \pm 5.98\%$ ;  $p=0.02$ ) rispetto ai controlli sani. Un anno di terapia con GH determinava un miglioramento significativo di tali parametri (WHtR  $0.44 \pm 0.03$ ,  $p=0.01$ ; FMD  $10.60 \pm 1.69\%$ ,  $p=0.04$ ). I valori di cIMT ( $0.37 \pm 0.08$  vs  $0.40 \pm 0.06$  mm) e iIMT ( $0.33 \pm 0.06$  vs  $0.36 \pm 0.07$  mm) risultavano comparabili nei due gruppi all'ingresso nello studio e si riducevano lievemente dopo un anno di terapia con GH (cIMT  $0.35 \pm 0.07$  mm; iIMT  $0.30 \pm 0.05$  mm).

### CONCLUSIONI

I nostri risultati mostrano che i bambini affetti da deficit di GH possono presentare aumentato rischio aterosclerotico caratterizzato da adiposità viscerale e disfunzione endoteliale. La terapia con GH esercita un effetto benefico normalizzando queste anomalie. Il deficit di GH non sembra invece associarsi in età pediatrica ad incremento dello spessore medio-intimale delle carotidi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 88 - CASO CLINICO: INSUFFICIENZA SURRENALICA E PUBERTÀ PRECOCE GONADOTROPINO-INDIPENDENTE: ESORDIO ATIPICO PER DUE MALATTIE RARE

*Chiara Guzzetti*<sup>(1)</sup> - *Carla Bizzarri*<sup>(2)</sup> - *Elisa Pisaneschi*<sup>(3)</sup> - *Anastasia Ibba*<sup>(1)</sup> - *Letizia Casula*<sup>(1)</sup> - *Antonio Novelli*<sup>(3)</sup>  
*Marco Cappa*<sup>(2)</sup> - *Sandro Loche*<sup>(1)</sup>

SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", AO Brotzu, Cagliari, Italia<sup>(1)</sup> - U.O di Endocrinologia e Diabetologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia<sup>(2)</sup> - Laboratorio di Genetica Medica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Riportiamo i casi di 2 pazienti (A e B) affetti da due diverse malattie rare esordite con la stessa presentazione clinica. Entrambi i pazienti hanno presentato, all'età di 1.7 e 2.9 anni, pubertà precoce gonadotropino-indipendente con elevati livelli di testosterone ed età ossea avanzata. All'età di 5.9 e 3.0 anni hanno presentato insufficienza surrenalica acuta e cominciato terapia sostitutiva con Idrocortisone. I livelli di testosterone sono rientrati nella norma dopo l'inizio della terapia. I genitori di B sono consanguinei.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Il primo sospetto diagnostico è stato di iperplasia surrenale congenita da deficit di 21-idrossilasi. Successivamente sono state prese in considerazione anche altre diagnosi: iperplasia surrenale congenita da deficit di 11-idrossilasi e 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi, ipoplasia surrenale congenita e adrenoleucodistrofia.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

L'analisi molecolare dei geni CYP21A2, HSD3B2, CYP11B1 e NROB1 è risultata normale in entrambi i pazienti. Il dosaggio dei VLCFA è risultato normale. Infine, un pannello di geni coinvolti nei disordini dello sviluppo sessuale (DSD) è stato studiato con la tecnica next generation sequencing (NGS) evidenziando due diverse mutazioni non descritte in letteratura.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Nel paziente A è stata individuata una variante in eterozigosi del gene NROB1, c.1091T>G (p.Phe364Cys). La variante è stata ereditata dalla madre. Software di predizione di patogenicità hanno definito questa variante come "probabilmente dannosa" e modelli molecolari ne hanno confermato gli effetti deleteri. Nel paziente B è stata individuata una variante in omozigosi del gene CYP11B1, c.1121+5G>A che potrebbe compromettere il meccanismo di splicing.

Mutazioni nei geni NROB1 (DAX1) e CYP11B1 causano due malattie rare, entrambe caratterizzate da insufficienza surrenalica. Mutazioni del gene NROB1 classicamente determinano ipoplasia surrenale congenita e ipogonadismo ipogonadotropo; mutazioni del gene CYP11B1, invece, causano iperplasia surrenale congenita, caratterizzata da genitali ambigui, pubertà precoce gonadotropino-indipendente e ipertensione iporeninmica-ipocaliemica.

NGS ha permesso di identificare le varianti geniche associate al quadro clinico atipico di questi pazienti. Il sequenziamento di un elevato numero di geni responsabili di DSD permette di formulare una diagnosi in casi come quelli sopra descritti: stessa presentazione clinica atipica ma due difetti molecolari diversi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 89 - EVOLUZIONE DELLE COMPLICANZE METABOLICHE IN BAMBINI E ADOLESCENTI OBESI: FOLLOW-UP DI SETTE ANNI

*Chiara Guzzetti*<sup>(1)</sup> - *Maria Grazia Pani*<sup>(2)</sup> - *Sabrina Pilia*<sup>(1)</sup> - *Michela Incani*<sup>(2)</sup> - *Alessandra Boi*<sup>(2)</sup> - *Francesco David*<sup>(2)</sup>  
*Anastasia Ibba*<sup>(1)</sup> - *Letizia Casula*<sup>(1)</sup> - *Stefano Mariotti*<sup>(2)</sup> - *Marco Baroni*<sup>(3)</sup> - *Sandro Loche*<sup>(1)</sup>

*SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", AO Brotzu, Cagliari, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari, Cagliari, Italia*<sup>(2)</sup> - *Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

La prevalenza delle complicanze dell'obesità, tra cui resistenza insulinica e ipercolesterolemia, è molto elevata anche in età pediatrica (>59%<sup>\*</sup>). I dati sulla evoluzione delle complicanze sono scarsi. Lo scopo dello studio è valutare la prevalenza e l'evoluzione delle complicanze metaboliche in una popolazione di bambini e adolescenti obesi dopo un follow-up (FU) di circa 7 anni.

### METODI

In 183 pazienti (83 M, 100 F; età prima visita 9 (2-17) anni) sono stati esaminati BMI, assetto lipidico, glicemia e insulinemia basali e dopo carico orale di glucosio prima e dopo FU (età FU 16 (9-25) anni; durata FU 7 (3-12) anni). A tutti i pazienti è stata prescritta dieta normocalorica e attività fisica. HOMA-IR è stato utilizzato come indice di resistenza insulinica.

### RISULTATI

Dei 152 (83,1%) pazienti obesi alla prima visita, 23 (15,1%) sono risultati normopeso al FU, 31 (20,4%) sovrappeso e 98 (64,5%) sono rimasti obesi. Dei 31 (16,9%) pazienti sovrappeso alla prima visita, 10 (32,3%) sono risultati normopeso al FU, 11 sono rimasti sovrappeso (35,5%), 10 sono diventati obesi (32,3%). I pazienti sono stati suddivisi in 3 categorie in base al BMI al FU: obesi (A), sovrappeso (B), normopeso (C). In A c'è stato un peggioramento dei valori di HOMA-IR, insulina basale e al tempo 120' ( $p < 0,001$ ). In B non c'è stata variazione nei parametri studiati. In C c'è stato un miglioramento dei valori di glicemia basale e al tempo 120', insulina basale, HOMA IR ( $p = 0,03$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,03$ ,  $p = 0,01$ , rispettivamente). Non è stato evidenziato nessun cambiamento dei valori di colesterolo.

### CONCLUSIONI

L'82% dei pazienti, nonostante prescrizione di terapia dietetico-comportamentale, è rimasto sovrappeso o obeso dopo un periodo di follow-up di circa 7 anni. I pazienti obesi hanno mostrato un peggioramento degli indici metabolici, mentre, nei pazienti che hanno raggiunto un peso normale, si è evidenziato un miglioramento degli stessi. Una buona aderenza alla terapia dietetico-comportamentale è fondamentale per garantire un calo ponderale e ridurre le complicanze metaboliche in bambini e adolescenti obesi.

\*J Pediatr Endocrinol Metab 2017;30(1):49-55.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 90 - UTILIZZO DEL CGM PER LA DIAGNOSI E L'OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA DELLA DUMPING SYNDROME IN BAMBINI CLINICAMENTE COMPLESSI

*Barbara Piccini*<sup>(1)</sup> - *Federica Barni*<sup>(1)</sup> - *Emilio Casalini*<sup>(2)</sup> - *Elisa Corsini*<sup>(1)</sup> - *Monica Guasti*<sup>(1)</sup> - *Lorenzo Lenzi*<sup>(1)</sup>  
*Giovanni Maria Poggi*<sup>(3)</sup> - *Anna Pulcina*<sup>(1)</sup> - *Marta Vestri*<sup>(3)</sup> - *Maria Luisa Vetrano*<sup>(3)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(1)</sup>

*AOU MEYER, Diabetologia Pediatrica, Firenze*<sup>(1)</sup> - *Università di Firenze, Università di Fienze, Firenze*<sup>(2)</sup> - *AOU MEYER, Servizio di cure del bambino clinicamente complesso, Firenze*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare l'applicazione del Continuous Glucose Monitoring (CGM) nel percorso diagnostico e terapeutico della Dumping Syndrome (DS) in bambini clinicamente complessi.

### METODI

Sono stati valutati 50 pazienti (30 maschi), di cui 36 con PEG e 14 con gastrostomia e Nissen. L'età media al posizionamento era 40 mesi (SD 4.9). Tutti i pazienti si alimentavano con formule ipercaloriche. Sono stati eseguiti: glicemia a digiuno, HbA1c ed esame urine. In caso di sospetta iper/ipoglicemia sono stati eseguiti profili glicemici al t0-60'-90'-120'-180' dal pasto, con eventuale dosaggio dell'insulinemia in caso di ipoglicemia. I pazienti con sospetta DS hanno eseguito CGM holter-type (iPro<sup>®</sup>2 Medtronic).

### RISULTATI

Il 20% dei pazienti ha sviluppato DS (36% dei pazienti con gastrostomia e Nissen e 14% con PEG). La DS nell'80% dei casi è esordita oltre i 2.7 mesi dal posizionamento. L'HbA1c era  $\geq 40$  mmol/moli nel 60% dei casi di DS e nel 10% dei pazienti senza DS (p 0.009). L'HbA1c media nei pazienti senza DS era  $30 \pm 4$  mmol/moli, mentre nei pazienti con DS era  $39 \pm 7$  mmol/moli (p 0.006). Nei pazienti con DS la glicemia a digiuno è risultata  $> 100$  mg/dl nel 60% dei casi (vs 27% dei casi senza DS) e inferiore a 60 mg/dl nel 20% dei casi (vs nessun caso senza DS). L'insulinemia è risultata  $> 27$  mcUI/ml in tutti i pazienti con ipoglicemia. Il CGM era patologico in tutti i casi di DS, mostrando ampie escursioni glicemiche con iperglicemia post-prandiale precoce e ipoglicemia successiva. È stato pertanto modificato il regime dietetico e in due pazienti si è resa necessaria la nutrizione enterale in continuo per le ipoglicemie severe. Il follow up ha mostrato la completa risoluzione dei sintomi con regolare accrescimento ponderale e stabilizzazione dei valori glicemici al CGM di controllo.

### CONCLUSIONI

La DS è una complicanza sottostimata nei bambini portatori di PEG e di gastrostomia e Nissen per i quali è necessario un adeguato piano di screening. L'HbA1c si è dimostrata un parametro attendibile per identificare i pazienti eleggibili per il CGM, che ha consentito di caratterizzare le fluttuazioni glicemiche nelle 24 ore e di personalizzare la terapia dietetica in questi pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 92 - HIGH MOBILITY GROUP BOX 1 (HMGB1) È AUMENTATO ED IL CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR (CFTR) E WINGED HELIX FORKHEAD (FOXO1) SONO RIDOTTI NELLE DONNE CON OVAIO POLICISTICO (PCOS)

*Francesca Cirillo*<sup>(1)</sup> - *Chiara Sartori*<sup>(1)</sup> - *Pietro Lazzeroni*<sup>(1)</sup> - *Cecilia Catellani*<sup>(1)</sup> - *Daria Morini*<sup>(2)</sup> - *Alessia Nicoli*<sup>(2)</sup>  
*Pamela Mancuso*<sup>(3)</sup> - *Paolo Giorgi Rossi*<sup>(3)</sup> - *Giovanni Battista La Sala*<sup>(2)</sup> - *Sergio Amarri*<sup>(4)</sup> - *Maria Elisabeth Street*<sup>(1)</sup>

*SS. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, SC. Pediatria/AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia*<sup>(1)</sup>  
*AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Reggio Emilia*<sup>(2)</sup> - *AUSL, Servizio Interaziendale di Epidemiologia, Reggio Emilia*<sup>(3)</sup> - *SC. Pediatria, AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Abbiamo descritto nel diabete legato alla fibrosi cistica (CFRD), una riduzione dei livelli di FOXO1 ed un aumento del contenuto di HMGB1 associati ad un mal funzionamento del CFTR. HMGB1 è coinvolto nell'insulino-resistenza, nello stato di tolleranza al glucosio e nell'infiammazione. L'infiammazione è una caratteristica anche della PCOS. Pertanto, abbiamo ipotizzato che il CFTR ed il FOXO1 potessero essere ridotti nelle cellule della granulosa (CG) e l'HMGB1 aumentato nel liquido follicolare (LF) di donne affette da PCOS.

### METODI

Sono state arruolate, 30 donne (EC:33.2±1.0 anni; BMI:25.6±0.9kg/m<sup>2</sup>; irsutite N=12; con amenorrea N=5; oligomenorrea N=14; cicli regolari N=11) con PCOS (criteri di Rotterdam), sottoposte a stimolazione ovarica per la PMA, e 50 donne (EC:36.8±3.7anni; BMI:24.3±0.4kg/m<sup>2</sup>) come controlli (CTRL), donatrici sane di ovociti, con cause di infertilità tubariche o sconosciute. L'RNA di 8 PCOS ed 8 CTRL è stato estratto dalle CG, isolate dai LF su Ficoll, utilizzando kit Mirvana. I livelli di CFTR e FOXO1 sono stati valutati mediante TaqMan qPCR, e normalizzati rispetto alla b-actina, usata come gene housekeeping. L'espressione genica differenziale dei DCT in PCOS è stata calcolata rispetto al DCT del pool di CTRL ed espressa come fold change. L'HMGB1 è stato dosato nei LF con specifici kit ELISA. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS 23.0, per valutare l'effetto sulla concentrazione di HMGB1 dell'Estradiolo (E2), del N. di follicoli dominanti (>17mm), dell'EC, del BMI, dell'irsutismo e delle caratteristiche del ciclo mestruale (solo in PCOS). I modelli sono stati aggiustati per EC e BMI. L'E2 nel siero è stato dosato al momento del prelievo ovocitario.

### RISULTATI

L'espressione genica relativa del CFTR e di FOXO1 è ridotta in PCOS (-0.4±0.008 e -0.1±0.003, rispettivamente). L'HMGB1 è maggiore nelle PCOS rispetto ai CTRL ed indipendente dall'EC e dal BMI (42,4±4,4 vs 30,9±3.2ng/ml p<0,05). Anche l'E2 è più elevato nelle PCOS rispetto ai CTRL (2013,6±268,9 vs 1348.1±127.4pg/ml, p<0,05). Sia nelle PCOS che nei CTRL, l'EC, il BMI, ed il N. di follicoli non correlano con la concentrazione di HMGB1. Nei CTRL, HMGB1 correla significativamente con l'E2 (p: 0,02; [CI 0,001-0,014]).

### CONCLUSIONI

L'espressione genica di CFTR e FOXO1 è ridotta nelle ovaie di donne PCOS e correla con HMGB1. Tale aumento è indipendente dall'EC e dal BMI.

*Questo studio è stato supportato in parte da Laborest Italia S.r.l.*

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 93 - MICRORNA CHE REGOLANO LA SENSIBILITÀ INSULINICA SONO ALTERATI NELLE CELLULE DELLA GRANULOSA (CG) DI DONNE CON OVAIO POLICISTICO (PCOS)

Francesca Cirillo <sup>(1)</sup> - Pietro Lazzeroni <sup>(1)</sup> - Chiara Sartori <sup>(1)</sup> - Cecilia Catellani <sup>(1)</sup> - Daria Morini <sup>(2)</sup> - Alessia Nicoli <sup>(2)</sup>  
Paolo Giorgi Rossi <sup>(3)</sup> - Sergio Amarri <sup>(4)</sup> - Giovanni Battista La Sala <sup>(2)</sup> - Maria Elisabeth Street <sup>(1)</sup>

SS. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, SC. Pediatria/AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia <sup>(1)</sup>  
AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Dip. Ostetricia e Ginecologia, Reggio Emilia <sup>(2)</sup> - AUSL, Servizio Interaziendale di Epidemiologia, Reggio Emilia <sup>(3)</sup> - SC. Pediatria, AO Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia <sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Variazioni nei livelli di miRNA sono associate ad insulino-resistenza ed infiammazione, entrambe caratteristiche della PCOS. FOXO1, fattore chiave nel signalling dell'insulina, è anche cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-dipendente. Abbiamo precedentemente dimostrato che l'espressione genica del CFTR e di FOXO1 è ridotta nell'ovaio di donne con PCOS (dati non pubblicati). Il miR155 è descritto nel fegato come un regolatore negativo di HMGB1 in processi infiammatori. Lo scopo del nostro lavoro è stato di valutare in CG di donne con e senza PCOS, sottoposte alla PMA, le differenze nei livelli di miR146a, miR155, miR320 e miR370, regolatori di FOXO1 e della sensibilità insulinica.

### METODI

Sono state arruolate 20 donne (EC: 31,1±1.2anni; BMI: 25.2±1.2kg/m<sup>2</sup>; irsute N=4; con amenorrea N=2; oligomenorrea N=9; cicli regolari N=9) con PCOS (criteri di Rotterdam), sottoposte a stimolazione ovarica per PMA, e 30 donne sane (EC: 36,2±0.7anni; BMI: 23.9±0.9Kg/m<sup>2</sup>), donatrici fertili di ovociti, con cause di infertilità tubariche o sconosciute (CTRL).

L'RNA è stato estratto mediante kit Mirvana dalle CG, isolate dai liquidi follicolari (LF). I miRNA di interesse sono stati valutati mediante TaqMan qPCR e normalizzati rispetto ad U6snRNA e RNU48. L'espressione genica relativa è stata calcolata come DCT ed espressa come fold-change. L'HMGB1 è stato analizzato nei LF mediante specifici kit ELISA. Per le analisi statistiche è stato considerato anche il N. di follicoli dominanti (>17mm) dopo stimolazione.

### RISULTATI

Il miR155 è ridotto in PCOS rispetto ai CTRL (6,1±0,2 vs 7,1±0,1 DCT, p<0,05).

Nella popolazione complessivamente arruolata, il miR155 correla con HMGB1 (r:-0,28; p: 0,05) con miR146a (r:0,49; p:0,001), con l'EC (r:0,29; p: 0,04) e con il N.follicoli (r: -0,43; p: 0,003). Il miR320 correla sia con il miR370 (r:0,60; p:0,001) che con l'EC (r:-0,29; p:0,04). In donne con PCOS, il miR146a correla con miR155 (r:0,75; p:0,001) e miR320 correla sia con il miR370 (r:0,65; p:0,005) che con l'EC (r:-0,61; p:0,009). Il miR370 correla con l'EC (r:0,5; p:0,042).

Nei CTRL, il miR146a correla sia con miR320 (r:0,48; p:0,008) che con miR370 (r:0,38; p:0,039). Il miR155 correla sia con il miR320 (r:0,53; p:0,003) che con l'EC (r:-0,38; p:0,04). Infine, il miR320 correla con il miR370 (r:0,54; p:0,002).

### CONCLUSIONI

Nelle CG di donne PCOS, il miR155 risulta essere ridotto ed i miRNA analizzati risultano correlati tra di loro e con l'HMGB1, che è associato al metabolismo glucidico, all'infiammazione, all'EC.

*Questo studio è stato supportato in parte da Laborest Italia S.r.l.*

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 94 - IPOTIROIDISMO CONGENITO: EFFETTO DELLA DOSE INIZIALE DI LEVOTIROXINA SULL'OUTCOME NEUROCOGNITIVO NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA

*Andrea Esposito*<sup>(1)</sup> - *Carmela Bravaccio*<sup>(1)</sup> - *Dario Bruzzese*<sup>(2)</sup> - *Alessandra Cassio*<sup>(3)</sup> - *Roberto Gastaldi*<sup>(4)</sup>  
*Alessandro Mussa*<sup>(5)</sup> - *Elena Peroni*<sup>(6)</sup> - *Miriam Polizzi*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Vigone*<sup>(6)</sup> - *Malgorzata Gabriela Wasniewska*<sup>(7)</sup>  
*Giovanna Weber*<sup>(6)</sup> - *Mariacarla Salerno*<sup>(1)</sup>

*Università "Federico" di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università "Federico" di Napoli, Dipartimento di Sanità Pubblica, Napoli, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Dipartimento di Pediatria, Bologna, Italia*<sup>(3)</sup> - *Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento di Pediatria, Genova, Italia*<sup>(4)</sup> - *Università di Torino, Dipartimento di Pediatria e Salute Pubblica, Torino, Italia*<sup>(5)</sup> - *Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*<sup>(6)</sup> - *Università di Messina, Dipartimento di Pediatria, Messina, Italia*<sup>(7)</sup>

### OBIETTIVI

Scopo del nostro studio multicentrico e randomizzato è stato valutare gli effetti di diverse dosi iniziali di levotiroxina (L-T4) comprese nel range raccomandato 10-15 mcg/kg/die sullo sviluppo neurocognitivo di bambini con ipotiroidismo congenito.

### METODI

Sono stati arruolati 72 bambini con ipotiroidismo congenito diagnosticato mediante screening neonatale. Essi sono stati assegnati secondo uno schema di randomizzazione a blocchi in due gruppi di diverso dosaggio iniziale di L-T4. Il gruppo A ha ricevuto 10-12.5 mcg/kg/die mentre il gruppo B 12.6-15 mcg/kg/die. I livelli di TSH ed FT4 sono stati monitorati periodicamente in tutti i pazienti durante lo studio e la terapia è stata modificata di conseguenza. All'età di 12 e 24 mesi i pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione neurocognitiva tramite Griffiths Mental Development Scales.

### RISULTATI

Sia a 12 che a 24 mesi di vita il quoziente globale di sviluppo così come i quozienti delle varie scale analizzate sono risultati paragonabili nei due gruppi di pazienti.

	Gruppo A	Gruppo B	P
Quoziente globale di sviluppo a 12 mesi	105.2 ± 12.6	104.5 ± 12.8	Ns
Scala locomotoria	99.1 ± 14.7	96.7 ± 18.4	Ns
Scala personale/sociale	97.7 ± 13.7	102.2 ± 13.3	Ns
Scala del linguaggio	109.1 ± 10.8	107.3 ± 14.6	Ns
Scala della coordinazione occhio-mano	107.6 ± 17.5	104.4 ± 17.8	Ns
Scala della performance	109.5 ± 19.9	109.8 ± 20.6	Ns
Quoziente globale di sviluppo a 24 mesi	96.9 ± 16.6	100.6 ± 16	Ns
Scala locomotoria	109.1 ± 23.3	111.8 ± 22.1	Ns
Scala personale/sociale	93.3 ± 25.3	99.9 ± 21.4	Ns
Scala del linguaggio	87.7 ± 21.7	91.2 ± 20.1	Ns
Scala della coordinazione occhio-mano	100.7 ± 17.5	104.4 ± 13.5	Ns
Scala della performance	102.4 ± 15.4	105.4 ± 15	Ns

### CONCLUSIONI

Diverse dosi iniziali di L-T4 comprese nel range 10-15 mcg/kg/die non sono associate con differenze nello sviluppo neurocognitivo dei primi due anni di vita in bambini con ipotiroidismo congenito.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 96 - MEGLIO TARDI CHE MAI

*Martina Tubaro* <sup>(1)</sup> - *Iana A. Elkina* <sup>(1)</sup> - *Daniela Driul* <sup>(2)</sup> - *Francesca Franco* <sup>(2)</sup> - *Micaela Tomat* <sup>(2)</sup> - *Paola Cogo* <sup>(1)</sup>

*DAME Università di Udine, Clinica Pediatrica Udine, Udine, Italia* <sup>(1)</sup> - *SOC Clinica Pediatrica Udine, ASUIUD, Udine, Italia* <sup>(2)</sup>

M. è una bambina di 12 anni valutata presso il nostro Ambulatorio Endocrinologico per bassa statura. All'anamnesi personale emergeva gravidanza complicata da ritardo di crescita intrauterino e riduzione dei movimenti fetali; M. nasce a 38 SG da parto cesareo, PN 1,750 kg. Alla nascita segnalata ipotonia assiale, difficoltà di suzione; dal secondo anno di età comparsa di eccesso ponderale e tendenza all'iperfagia. Ritardo psicomotorio con deambulazione autonoma a 18 mesi e sin dai primi anni difficoltà a svolgere le normali attività con successiva necessità di sostegno scolastico; veniva avviato iter diagnostico-riabilitativo presso l'ospedale locale ove, nel sospetto di sindrome di Prader-Willi, eseguiva FISH e cariotipo risultati negativi. Alla valutazione presso il nostro ambulatorio veniva documentata la presenza di orecchie piccole a impianto basso, inclinazione angoli della bocca e degli occhi al canto esterno verso il basso. Lieve acanthosis nigricans alla nuca. Peluria scura agli arti inferiori, radici delle cosce, linea alba. Sviluppo puberale B3PH6. Altezza inferiore al 5° percentile, BMI superiore al 95° percentile. Eseguiva test da stimolo del GH (test arginina) che escludeva il deficit di GH (GH 11,2 ng/ml a T45); IGF-1 nella norma (258 ng/mL). In considerazione della storia clinica e dell'obiettività ripeteva test genetico con test di metilazione che confermava sospetto clinico di Sindrome di Prader Willi.

La Sindrome di Prader Willi (PWS) è una patologia multisistemica congenita ed è la causa più frequente di obesità genetica. L'incidenza stimata è di 1:15.000-1:25.000 nati vivi, ma da un recente studio multicentrico risulta che in Italia ci sono ancora molti casi non diagnosticati. Di fronte al sospetto clinico, la prima indagine di laboratorio da effettuare è il test di metilazione, che è capace di rilevare differenze nello stato di metilazione della regione critica 15q11-q13 e risulta positivo nel 98% dei pazienti. Questo approccio conferma la diagnosi, ma non fornisce ulteriori informazioni sul meccanismo della malattia che richiede altri tipi di test (FISH e/o analisi dei microsatelliti).

Quindi di fronte al sospetto di PWS eseguire sempre in prima istanza il test di metilazione, una diagnosi precoce migliora la prognosi di questi pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 97 - CASO CLINICO: UNA SEVERA EPATOMEGALIA IN PAZIENTE AFFETTO DA DT1

*Stefano Passanisi - Giuseppina Salzano - Claudia Ventrici - Albino Gasbarro - Ilenia Panasiti - Mariella Valenzise  
Concetta Sferlazas - Gilberto Candela - Fortunato Lombardo*

*Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva 'Gaetano Barresi', Dipartimento Materno Infantile - UOC Pediatria,  
Policlinico Universitario "G. Martino", Messina, Italia <sup>(1)</sup>*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

P.T., 11 anni terzogenito di genitori immigrati appartenenti a basso livello socio-economico, giungeva per la prima volta alla nostra osservazione per una condizione di epatomegalia. Affetto da DT1 dall'età di 8 anni presentava uno scadente controllo glico-metabolico culminato in tre episodi documentati di chetoacidosi nel corso degli ultimi diciotto mesi. All'ingresso la statura era 127.5 cm (< -2 DS), segni puberali assenti. All'esame obiettivo si riscontrava fegato debordante 4 cm oltre l'arcata costale, in assenza di ittero, splenomegalia e ascite.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Nella diagnostica differenziale venivano considerate le principali cause di epatomegalia: patologie infettive, autoimmunitarie, genetico-metaboliche, disordini da accumulo.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Le indagini di laboratorio mostravano emoglobina glicata 12.5%, colesterolo totale 271 mg/dl, trigliceridi 175 mg/dl, test di funzionalità epatica, comprensivi di transaminasi, CPK, albuminemia, indici di coagulazione e colestasi nella norma. L'ecografia addominale confermava il quadro di epatomegalia escludendo alterazioni strutturali grossolane del fegato. Il dosaggio di markers virali, autoanticorpi, screening per celiachia, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina e cupremia risultava nella norma. Si rendeva necessario, pertanto, l'esecuzione di biopsia epatica.

### DIAGNOSI E TERAPIA

Il quadro istologico caratterizzato da numerosi epatociti rigonfi ricchi di glicogeno, psudoinclusioni prominenti periportal con depositi glicogenici e steatosi macrovescicolare focale deponeva per una diagnosi di epatopatia glicogenica. Durante la degenza veniva avviata una terapia insulinica intensiva ed eseguito adeguato training educativo sulla gestione del diabete alla famiglia. Dopo tre settimane, al raggiungimento di un buon controllo glicemico, e parziale regressione dell'epatomegalia, il paziente veniva dimesso con indicazioni a rispettare rigorosamente follow-up ambulatoriale.

L'epatopatia glicogenica venne descritta per la prima volta nel 1930 nell'ambito della sindrome di Mauriac, patologia caratterizzata da ipertransaminasemia, scarsa crescita, dislipidemia, aspetto cushingoide. Grazie alle conoscenze ormai consolidate sulla gestione terapeutica del paziente con DT1, il riscontro dell'intero spettro clinico della sindrome è ormai eccezionale. Ciononostante l'epatopatia glicogenica rappresenta, ancora oggi, una possibile complicanza del DT1 specie in età adolescenziale. Un persistente sovradosaggio insulinico e ricorrenti chetoacidosi rappresentano i principali fattori di rischio. L'adozione di un'adeguata terapia insulinica che consenta il raggiungimento di un buon controllo glicemico permette la remissione delle alterazioni cliniche, laboratoristiche e istologiche.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 98 - CASO CLINICO. CUORE E TIROIDE: UNA RELAZIONE DELICATA. UN CASO DI IPOTIROIDISMO IATROGENO IN UNA NEONATA AFFETTA DA CARDIOPATIA CONGENITA COMPLESSA

*Moira Alessandra Pinotti*<sup>(1)</sup> - *Ciretta Pelliccia*<sup>(2)</sup> - *Matteo Calvi*<sup>(2)</sup> - *Isabella Pelliccioli*<sup>(3)</sup> - *Simona Marcora*<sup>(4)</sup>  
*Laura Preda*<sup>(4)</sup> - *Ezio Bonanomi*<sup>(3)</sup> - *Lorenzo D'antiga*<sup>(5)</sup>

*SIEDP, Ospedale di Bergamo/ASST Papa Giovanni XXIII/Dipartimento Materno Infantile e Pediatrico, Bergamo, Italia*<sup>(1)</sup> - *SIP, Ospedale di Bergamo/ASST Papa Giovanni XXIII/Dipartimento Materno Infantile e Pediatrico, Bergamo, Italia*<sup>(2)</sup> - *SIAARTI, Ospedale di Bergamo/ASST Papa Giovanni XXIII/Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Bergamo, Italia*<sup>(3)</sup> - *SICP, Ospedale di Bergamo/ASST Papa Giovanni XXIII/Dipartimento Cardiovascolare, Bergamo, Italia*<sup>(4)</sup> - *SIGENP, Ospedale di Bergamo/ASST Papa Giovanni XXIII/Dipartimento Materno Infantile e Pediatrico, Bergamo, Italia*<sup>(5)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Riportiamo il caso di una neonata a termine di peso adeguato con diagnosi di trasposizione dei grossi vasi (cariotipo 46 XX, CATCH 22 negativo). In ottava giornata veniva sottoposta ad intervento cardiocirurgico complicato da tachicardia junzionale ectopica che richiedeva trattamento con amiodarone endovena a dosi elevate, comunque in range terapeutico. Le condizioni diventavano critiche a causa dello sviluppo di chiloperitoneo e chilotorace e della persistenza di blocco atrioventricolare: la TAC torace escludeva problematiche cardiologiche correlate all'albero polmonare. Negli esami ematici di monitoraggio si includeva la funzione tiroidea che evidenziava quadro di ipotiroidismo conclamato: TSH superiore a 150 mcU/mL, fT4 0,4 ng/dL (0,7-1,8) fT3 2,20 pg/mL (v.n 2,3-4,5).

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

In epoca neonatale la diagnosi differenziale classica dell'ipotiroidismo primitivo è tra forme permanenti da disgenesia della ghiandola o da difetti dell'ormonogenesi e forme transitorie (es. il passaggio transplacentare di autoanticorpi, prematurità, il difetto o eccesso di iodio). Nel neonato cardiopatico vanno considerate altre opzioni: le mutazioni di NKX2-5 sono responsabili di ipotiroidismo sindromico associato a cardiopatia; un bypass cardiopolmonare di per sé può causare alterazione della funzione tiroidea, in particolare bassi livelli di fT3 per ridotta conversione periferica; infine l'amiodarone è noto generalmente come causa di ipotiroidismo congenito nel caso di utilizzo antenatale per tachiaritmie materne o fetali.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Si approfondiva l'anamnesi: lo screening alla nascita risultava negativo, non erano stati impiegati durante la degenza soluzioni antisettiche e/o mezzi di contrasto diagnostici iodati; l'ecografia tiroidea mostrava reperti di normalità e la ricerca degli autoanticorpi antitiroide dava esito negativo.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

L'ipotesi più plausibile risultava dunque quella di ipotiroidismo secondario ad amiodarone, raramente descritto in letteratura in epoca neonatale.

La sospensione dell'amiodarone e l'avvio di terapia con levotiroxina 10 mcg/Kg/die determinava la normalizzazione della funzione tiroidea e la risoluzione dell'anasarca e delle aritmie. A 2 mesi e mezzo veniva dimessa ed all'età di 4 mesi la piccola si mantiene in eutiroidismo con dosaggio di levotiroxina pari a 4 mcg/kg/die.

Il caso insegna la necessità di uno stretto monitoraggio della funzione tiroidea in un lattante trattato con amiodarone, dato il rischio di sviluppo di ipotiroidismo con conseguenti possibili gravi deficit cognitivi in pazienti già problematici.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 99 - CASO CLINICO: MUTAZIONI DI KIF7 E DI KIAA0556 CAUSANO UNA SINDROME DI JOUBERT SEVERA CON DEFICIT DI GH E MALFORMAZIONE IPOFISARIA

*Sara Ciccone*<sup>(1)</sup> - *Romana Marini*<sup>(2)</sup> - *Marcello Niceta*<sup>(3)</sup> - *Sabina Barresi*<sup>(3)</sup> - *Marco Tartaglia*<sup>(3)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(2)</sup>

*Pediatria e Terapia Intensiva Pediatrica-Neonatale, Ospedale M. Bufalini, AUSL della Romagna, Cesena, Italia*<sup>(1)</sup> - *Endocrinologia e Diabetologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Primogenito nato a termine da genitori non consanguinei, PN 3550 g, LN 51cm, APGAR 5,9. Alla nascita labiopalatoschisi, micropene, microftalmia sinistra, acromicria, piedi talo-varo-supinati. Ipoglicemia in I giornata trattata con glucosata ev, ittero trattato con fototerapia. Alla RM cerebrale disgenesi del corpo calloso, ipoplasia cerebellare, neuroipofisi ectopica, assottigliamento del nervo ottico sinistro. Alla visita oculistica coloboma sin, con PEV assenti a sinistra, paralisi oculomotore dx. A 2 mesi diagnosi di GHD (peso 25-50°, lunghezza 3°, IGF1 e IGFBP3 indosabili, picco di GH in ipoglicemia 0,37 ng/ml) e inizio di terapia sostitutiva; restanti esami ormonali normali. Una rivalutazione a 3 anni conferma GHD (picco di GH dopo clonidina 0,17 ng/ml, dopo GHRH+arginina 1.08 ng/ml);buona risposta alla ripresa della terapia (statura al 25-50° a 4,5 anni).Dai primi mesi ipotonia assiale, difficoltà dell'alimentazione, ritardo psicomotorio severo,ritardo del linguaggio.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Nel sospetto di quadro sindromico, vengono eseguite RM di controllo e analisi genetiche.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Alla RM, in aggiunta ai reperti descritti, riscontro di ipoplasia ipofisaria (altezza 2 mm), peduncolo sottile/parzialmente riconoscibile, ingrandimento ventricoli laterali, verme cerebellare ipoplasico, inserzione alta del tentorio e fossa cranica posteriore ampia, a comporre il quadro del "Molar Tooth Sign"(MTS).Cariotipo, analisi dei riarrangiamenti sub-telomerici, CGH-array e analisi dei pannelli di geni associati alla microftalmia e al coloboma risultano normali. Le analisi genetiche di seconda generazione (Whole Exome Sequencing,WES) condotte sul DNA di probando e genitori identificano due mutazioni patogenetiche in omozigosi a carico dei geni *KIF7* (c.2675G>A, p.Arg892His) e *KIAA0556* (c.3756dupC, p.Arg1253fs).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il MTS è caratteristico dello spettro delle Sindromi di Joubert (JSs), tuttavia, il coinvolgimento del sistema endocrinologico in queste malattie è raro. Col presente caso, riportiamo un complesso quadro sindromico caratterizzato dall'associazione di MTS, GHD e malformazione ipofisaria, tra i primi descritti in letteratura. L'analisi WES ha consentito di inquadrare questa condizione nello spettro delle JSs, riconoscendo nella combinazione di mutazioni nei geni *KIF7* e *KIAA0556* la principale causa. Per casi rari e complessi come questo, il WES rappresenta oggi un potente strumento diagnostico utile anche per futuri trattamenti personalizzati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 100 - RUOLO DI UNACYL-GHRELIN NELLA CACHESSIA UREMICA IN PAZIENTI PEDIATRICI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

*Alice Monzani*

*Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienza della Salute, Novara, Italia*

### OBIETTIVI

Cachessia e scarso accrescimento sono di comune riscontro nei bambini con insufficienza renale cronica (IRC). A determinare la cachessia uremica concorrono molteplici fattori, tra cui anoressia e ridotto introito energetico. Tra gli ormoni coinvolti nella regolazione dell'appetito, unacyl-ghrelin (UAG) è nota esercitare azione anoressigenica. Sono stati valutati i livelli plasmatici di UAG in bambini ed adolescenti con IRC stadio II-V in trattamento conservativo (IRC-TC), in trattamento sostitutivo emodialitico (IRC-ED) e sottoposti a trapianto renale (TR), confrontati con controlli sani, in relazione a parametri biochimici ed antropometrici, per valutare il potenziale contributo di UAG alla cachessia uremica.

### METODI

I livelli plasmatici di UAG sono stati misurati in ELISA in 43 bambini con IRC-TC, 20 IRC-ED, 48 TR e 43 controlli sani. Sono stati misurati i livelli di creatinina sierica ed urea e il filtrato glomerulare (eGFR) è stato stimato secondo formula di Schwartz. Sono stati misurati peso e statura ed è stato calcolato il BMI z-score. Sono state misurate le pliche bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e sovrailiaca, da cui sono stati ricavati i valori di massa grassa (FM) e massa magra (FFM) per chilo di peso corporeo. I valori sono espressi come mediana e range interquartile.

### RISULTATI

I livelli di UAG erano significativamente più elevati nei IRC-ED (1127.2 pg/ml, 463.3 – 2188.0), rispetto ai IRC-TC (341.4 pg/ml, 180.3 – 845.5,  $p=0.001$ ), ai TR (269.2 pg/ml, 135.7 – 617.4,  $p=0.0001$ ) ed ai controlli (185.6 pg/ml, 112.6 – 320.1,  $p<0.0001$ ). UAG correlava inversamente con BMI z-score ( $R = -0.371$ ,  $p < 0.0001$ ) e con FM/kg ( $R = -0.518$ ,  $p < 0.0001$ ). UAG correlava direttamente con i livelli di creatinina ed urea ed inversamente con il eGFR, anche correggendo per sesso, età, stadio puberale e BMI z-score ( $R=0.434$ ,  $R=0.468$ ,  $R= -0.420$ , rispettivamente,  $p<0.0001$  per ciascun modello).

### CONCLUSIONI

UAG sembra essere un promettente marker di cachessia uremica, strettamente correlato al grado di IRC.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 102 - OBESITÀ PEDIATRICA, ATEROSCLEROSI SUBCLINICA E FITNESS FISICA

*Maria Rosaria Licenziati*<sup>(1)</sup> - *Arcangelo Iannuzzi*<sup>(2)</sup> - *Luca Scalfi*<sup>(3)</sup> - *Giovanni D'alicandro*<sup>(4)</sup> - *Lidia Federica Calandriello*<sup>(5)</sup>  
*Paola Tortorelli*<sup>(6)</sup> - *Giuliana Valerio*<sup>(6)</sup>

*AORN Santobono Pausilipon, Dipartimento di Pediatria Sistemica e Specialistica, UO Auxologia ed Endocrinologia Centro Obesità, Napoli,*<sup>(1)</sup> - *AORN A. Cardarelli, Dipartimento Medico Polispecialistico, Napoli,*<sup>(2)</sup> - *Università Federico II, Dipartimento di Salute Pubblica, Napoli,*<sup>(3)</sup> - *AORN Santobono Pausilipon, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Centro di Medicina dello Sport e delle Disabilità, Napoli,*<sup>(4)</sup> - *AORN Santobono Pausilipon, Dipartimento di Pediatria Sistemica e Specialistica UO Auxologia ed Endocrinologia Centro Obesità, Napoli,*<sup>(5)</sup> - *Università Parthenope, Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Napoli,*<sup>(6)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare l'associazione tra parametri ecografici di aterosclerosi subclinica e indici di fitness aerobica e muscolare in bambini ed adolescenti con obesità medio-grave.

### METODI

Il campione era costituito da 90 bambini e adolescenti con obesità primitiva, 55.6% maschi, età media 10.6±1.7 anni, BMI-SDS 2.2±0.5, arruolati consecutivamente presso il Centro Obesità dell'AORN Santobono-Pausilipon di Napoli. La composizione corporea (stima della massa magra) è stata valutata mediante esame bioimpedenziometrico. La valutazione dello spessore medio-intimale (IMT) carotideo è stata eseguita mediante esame ecocolor-Doppler. La fitness cardiorespiratoria ( $VO_{2max}$ ) è stata valutata mediante test da sforzo cardiopolmonare al cicloergometro, mentre la forza isometrica della mano e dell'avambraccio del lato dominante è stata valutata con Handgrip test.

### RISULTATI

I valori medi ottenuti dai diversi test erano:  $IMT=0.50\pm0.05$  mm;  $VO_{2max}=21.4\pm5.0$  ml/kg; forza isometrica =17.6±5.3 kg, massa magra 31,0±6,4 Kg, senza significative differenze di genere. La percentuale di massa magra era più elevata nei maschi (50,0±7,7 vs 46,2±5,9%,  $p<0,05$ ).

I pazienti del terzile più alto di IMT presentavano, rispetto al terzile più basso, età più elevata (11.1±1.7 vs 10.1±1.7 anni,  $p<0.02$ ), livelli più alti di BMI-SDS (2.4±0.6 vs 2.1±0.4,  $p<0.04$ ), di massa magra (33.4±6.9 vs 29.1±6.1 kg,  $p<0.001$ ) e di forza isometrica (19.6±5.7 vs 15,4±4.4 kg,  $p<0.001$ ), mentre presentavano valori più bassi di  $VO_{2max}$  (19.7±5.1 vs 22.9±4.9 ml/kg,  $p<0.001$ ). Attraverso una analisi di regressione logistica, effettuata controllando per età, genere, BMI-SDS e massa magra, la  $VO_{2max}$  è risultata un fattore protettivo indipendente di IMT carotideo (OR 0.842, 95% IC 0.733-0.968;  $p<0.02$ ), diversamente dalla forza isometrica (OR 1.073, 95%IC 0.946-1.217;  $p>0.1$ ).

### CONCLUSIONI

Livelli più elevati di fitness cardiorespiratoria, ma non di forza isometrica, si associano ad una minore probabilità di ispessimento medio-intimale in bambini e adolescenti con obesità medio/grave. Questi risultati confermano che promuovere una migliore efficienza aerobica attraverso l'esercizio fisico può attenuare il rischio cardiovascolare associato all'obesità in età pediatrica.

Ricerca condotta con il contributo L.R. n. 5 del 28 Marzo 2002. Promozione della Ricerca Scientifica in Campania.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 103 - STUDIO “MEROPE” (METFORMINA A RILASCIO MODIFICATO VS METFORMINA “CLASSICA” IN PAZIENTI OBESI PEDIATRICI): UN PROGETTO PILOTA DELL’ AOU MEYER

*Anna Pulcina*<sup>(1)</sup> - *Lorenzo Lenzi*<sup>(1)</sup> - *Barbara Piccini*<sup>(1)</sup> - *Federica Barni*<sup>(1)</sup> - *Elisa Corsini*<sup>(1)</sup> - *Monica Guasti*<sup>(1)</sup>  
*Emilio Casalini*<sup>(2)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(1)</sup>

*AOU Meyer, Dipartimento di Pediatria SOSA Diabetologia, Firenze, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università di Firenze, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Metformina (M) è da tempo utilizzata come primo farmaco nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e come insulino-sensibilizzante nella resistenza insulinica e nella PCOS. Oltre alla tradizionale formulazione a rilascio immediato (IM), recentemente è stata introdotta la cosiddetta “metformina slow release” (SR) che in adulti sembra indurre una migliore evoluzione dei parametri antropometrici e metabolici rispetto alla formulazione “classica”. Questa nuova formulazione sarebbe inoltre meglio tollerata rispetto ai “competitor” tradizionali. Tali aspetti non sono mai stati valutati in età pediatrica.

Scopo del nostro studio MEROPE è valutare l’efficacia terapeutica della metformina RM rispetto al competitor nella riduzione dell’insulino-resistenza in pazienti pediatrici, l’evoluzione dei parametri clinici, bioumorali e antropometrici dei pazienti pediatrici insulino-resistenti trattati con metformina RM e l’incidenza di side-effects GI della metformina RM rispetto alla metformina classica.

### METODI

Studio randomizzato in aperto, a due bracci di trattamento della durata prevista di 12 mesi. Numerosità campionaria: 20 pazienti per braccio, arruolati secondo i seguenti criteri di inclusione: età  $\geq 12$  anni, insulino-resistenza basale o a 120’ dell’OGTT, BMI  $\geq 85^{\text{mo}}$  percentile per età, nessun trattamento insulino-sensibilizzante in corso o pregresso né distiroidismi.

Verranno valutati a cadenza trimestrale: parametri antropometrici, indicatori di insulino-resistenza e controllo glicemico, grado di soddisfazione e la “tolleranza” alla terapia valutato mediante somministrazione del questionario Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

### RISULTATI

Al momento sono stati arruolati 8 pazienti di età comparabile, 4 pazienti randomizzati a metformina IR e 4 pazienti a metformina RM.

In questo campione “pilota” abbiamo rilevato a 3 mesi una maggiore differenza all’interno dei gruppi rispettivamente in terapia SR rispetto a IR: HOMA (SR  $p=0.0003$  vs IR  $p=0.124$ ), insulina basale (SR  $p=0.002$  vs IR  $p=0.478$ ), CV (SR  $p=0.0004$  vs IR  $p=0.0023$ ).

### CONCLUSIONI

In età pediatrica, gli effetti collaterali della terapia insulino-sensibilizzante possono essere causa di scarsa compliance. I dati preliminari rilevati nel nostro studio sembrerebbero confermare le evidenze della letteratura sul paziente adulto relativamente a tollerabilità ed efficacia. L’esiguità dell’attuale popolazione campionaria rende tuttavia necessari ulteriori approfondimenti per confermare le significatività raggiunte; lo studio MEROPE è stato appunto ideato per suffragare tali risultati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 104 - CONTROLLO METABOLICO IN SOGGETTI GIOVANI ADULTI AFFETTI DA T1DM ALL'ATTO DELLA TRANSIZIONE

*Riccardo Lera* <sup>(1)</sup> - *Andrea Secco* <sup>(1)</sup> - *Lorella Cattaneo* <sup>(1)</sup> - *Paola Serraino* <sup>(1)</sup> - *Elena Borali* <sup>(1)</sup> - *Fiorenza Gallo* <sup>(2)</sup>  
*Egle Analdi* <sup>(2)</sup>

*SC Pediatria, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia* <sup>(1)</sup> - *SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Un passaggio protetto alla diabetologia dell'adulto ha evitato i possibili drop out legati ai rischi di una transizione non strutturata, sovente causa di inadeguata autogestione della malattia, con peggioramento del controllo metabolico.

### METODI

Dal 2004 al 2016, per i soggetti affetti da T1DM al compimento della maggiore età, si è garantito un passaggio protetto alla diabetologia dell'adulto in due tempi, con prima visita presso la diabetologia pediatrica e la seconda presso la diabetologia dell'adulto (dove è esistente un ambulatorio dedicato ai giovani affetti da T1DM), alla presenza delle due équipes. Si è valutata l'emoglobina glicata (HbA1c, DCCT) prima, al momento del passaggio e ad un anno di distanza. Inoltre è stata valutata l'ultima glicata disponibile nel registro informatico (MyStar Connect) utilizzato da entrambe le strutture.

### RISULTATI

Di 112 pazienti (48 maschi e 64 femmine) dei quali 32 in terapia con microinfusore (36%), si riportano i valori medi in % di HbA1c prima del passaggio (8,1086206%), al momento del passaggio (8,105172414%) e a un anno di distanza (7,909259259%). L'ultimo valore temporalmente disponibile è risultato pari a 8,067857143%. Questi dati non raggiungono alcuna significatività statistica. Le medie dell'emoglobina glicata nei maschi sono risultate: prima del passaggio 7.913%, al momento del passaggio 7.821%, dopo un anno 8.004%, ultimo dato disponibile: 7.870%. Nelle femmine: prima del passaggio 8.297%, al momento del passaggio 8.352%, dopo un anno 7.893%, ultimo dato disponibile 8.288%. Confrontando i dati disaggregati per genere, risultano più basse nei maschi soprattutto le glicate prima del passaggio e al momento del passaggio, ma tale differenza è statisticamente e clinicamente irrilevante.

### CONCLUSIONI

Questo percorso ha permesso il mantenimento di un discreto livello del controllo metabolico, senza alcun drop out. I valori medi della glicata, certo non soddisfacenti, ma in linea quelli pubblicati negli annali AMD, anche per differenza di genere, indicano come le difficoltà incontrate nell'adolescenza permangano fra i giovani adulti, specie nelle femmine, senza tuttavia registrare un peggioramento del controllo metabolico. Il successivo passaggio di alcuni soggetti dalla terapia MDI alla terapia con CSSI e viceversa non permette un corretto confronto dei dati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 105 - DIABETE E SINDROME DI PRADER-WILLI NELLA FASE DI TRANSIZIONE

*Graziano Grugni*<sup>(1)</sup> - *Danilo Fintini*<sup>(2)</sup> - *Antonella Saezza*<sup>(1)</sup> - *Sarah Bocchini*<sup>(2)</sup> - *Giuliana Mazzilli*<sup>(1)</sup> - *Antonino Crinò*<sup>(2)</sup>

*IRCCS Ospedale S. Giuseppe - Istituto Auxologico Italiano, Divisione di Auxologia, Verbania, Italia*<sup>(1)</sup> - *IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UOS di Patologia Endocrina Autoimmune, Palidoro (Roma), Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La sindrome di Prader-Willi (PWS) si contraddistingue per un'elevata prevalenza di alterazioni del metabolismo glucidico (AMG), presenti soprattutto nei soggetti più severamente obesi e dopo i 18 anni di età (Fintini et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016). Non esistono tuttavia studi che hanno analizzato la frequenza di AMG a parità di Body Mass Index (BMI: kg/m<sup>2</sup>) nelle varie fasce d'età del PWS adulto, in particolare nell'epoca di transizione (ET). Abbiamo quindi valutato la prevalenza di AMG in pazienti PWS obesi di età 18-25 anni (PWS-ET), confrontando il risultato con quanto ottenuto in un gruppo di soggetti PWS di età maggiore con BMI simile (PWS-ADU).

### METODI

Sono stati reclutati 62 PWS-ET obesi e 58 PWS-ADU obesi, ben comparabili per sesso (27M:35F vs 25M:33F) e BMI (41.9±1.0 vs 42.8±1.2) (media±ES), le cui età erano rispettivamente 20.7±0.3 e 33.3±0.8 anni (p<0.0001). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a test da carico orale di glucosio standard, con l'eccezione di 27 pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) già diagnosticato (13 PWS-ET e 14 PWS-ADU). La presenza di AMG è stata definita secondo i criteri dell'American Diabetes Association (Diabetes Care 2016).

### RISULTATI

Nell'insieme, i soggetti PWS-ET presentavano una percentuale di AMG significativamente inferiore rispetto ai PWS-ADU (38.7% vs 56.9%: p<0.005). Più in particolare, nel gruppo più giovane sono stati rilevati 13 soggetti con DMT2 (20.96%) e 11 individui con ridotta tolleranza glucidica (IGT) (17.74%). Nei PWS-ADU 19 pazienti erano affetti da DMT2 (32.75%: p<0.01 vs PWS-ET), 12 presentavano IGT (20.68%: p=0.4 vs PWS-ET) e 2 una iperglicemia a digiuno (3.44%).

### CONCLUSIONI

I nostri dati confermano l'elevata frequenza di AMG negli adulti PWS obesi, con una minore prevalenza nei PWS-ET rispetto alla fascia di età successiva, a parità di BMI. Ciò suggerisce che, accanto ad una predisposizione legata alla sindrome, la comparsa di AMG sia maggiormente determinata dalla durata di obesità, piuttosto che dalla severità dell'eccesso di peso. Ne deriva l'importanza di un approccio terapeutico "aggressivo" al PWS-ET obeso, laddove è fallita l'azione preventiva sull'incremento ponderale in età pediatrica, per contrastare il progressivo deragliamento metabolico e migliorare la prognosi quoad valetudinem.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 106 - RUOLO DEL CAMPO SCUOLA NELL'EDUCAZIONE ALL'ATTIVITÀ SPORTIVA IN ADOLESCENTI CON DM1: EFFETTI A BREVE TERMINE

*Alberto Casertano*<sup>(1)</sup> - *Flavia Barbieri*<sup>(1)</sup> - *Eugenio Zito*<sup>(1)</sup> - *Sara Viscovo*<sup>(1)</sup> - *Vincenzina D'alessandro*<sup>(1)</sup> - *Sara Mobilia*<sup>(1)</sup> - *Salvatore Napodano*<sup>(2)</sup> - *Pasquale Villano*<sup>(2)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(2)</sup> - *Adriana Franzese*<sup>(1)</sup>

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi Federico II di Napoli, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, -*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare l'efficacia dell'educazione terapeutica alla gestione della pratica di attività motoria fatta al campo scuola in pazienti affetti da DM1 in età evolutiva.

### PAZIENTI E METODI

20 pazienti adolescenti con DM1 di età  $15.81 \pm 1.10$  (10 M/10 F) che hanno partecipato ad un campo scuola della durata di 7 giorni in follow-up presso il Centro di Diabetologia pediatrica dell'AOU Federico II e della Seconda Università degli Studi di Napoli sono stati arruolati. Il percorso educativo del campo prevedeva lezioni frontali ed esperienze pratiche sulla gestione della patologia, a riposo e nel corso di attività fisica. In prima giornata è stato somministrato un questionario conoscitivo sulla modalità di gestione dell'attività fisica. Il questionario consisteva di 15 domande a risposta vero o falso su 5 items: 1) benefici dell'attività fisica sulla salute; 2) effetti sulla glicemia; 3) modifiche della terapia insulinica; 4) variazione dell'apporto di carboidrati; 5) gestione della glicemia prima e dopo l'attività. A ciascuna risposta è stato attribuito valore 1 se corretta, valore 0 se errata. Il questionario è stato risomministrato a 6 mesi di distanza.

### RISULTATI

A sei mesi di distanza dal campo scuola si osservava un miglioramento statisticamente significativo sul totale delle risposte esatte (80.3% vs 67.0%,  $\chi^2 = 13.7$ ,  $p = 0.0002$ ). In particolare è emerso un miglioramento significativo nelle risposte relative al primo item (85.0% vs 53.3%;  $\chi^2 = 14.11$ ,  $p = 0.0002$ ) mentre per gli altri items si registrava solo un trend in miglioramento (secondo item 73.3% vs 60.0%; terzo 83.3% vs 73.3; quarto 91.7% vs 81.7%; quinto 68.3% vs 66.7%).

### CONCLUSIONI

L'incremento significativo del punteggio medio supporta l'acquisizione di nuove conoscenze sul DM1 nell'attività sportiva, seppure da riconfermare a lungo termine. I dati indicano l'efficacia della formazione volta a rafforzare l'esperienza pratica sul campo delle misure per una buona attività fisica; la consapevolezza del suo valore terapeutico potrebbe favorire la pratica sportiva con maggiore serenità e competenza migliorando la qualità della vita oltre che il semplice controllo della patologia.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 107 - PSORIASI E DIABETE MELLITO DI TIPO 1: UN'ULTERIORE COMORBIDITÀ?

*Valentina Fattorusso*<sup>(1)</sup> - *Enza Mozzillo*<sup>(1)</sup> - *Elena De Nitto*<sup>(1)</sup> - *Alberto Casertano*<sup>(1)</sup> - *Roberta Di Caprio*<sup>(2)</sup> - *Angela Patri*<sup>(2)</sup>  
*Nicola Balato*<sup>(2)</sup> - *Adriana Franzese*<sup>(1)</sup>

*Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli, Napoli,*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli, Napoli,*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Il diabete Mellito di tipo 1 (DM1) può associarsi ad altre patologie autoimmuni, anche cutanee. Le associazioni meglio studiate attualmente sono tra DM1 e vitiligine e tra DM1 e alopecia aerata. La psoriasi è una patologia infiammatoria della cute con prevalenza del 2% nella popolazione pediatrica europea e del 2.1% in quella italiana, attualmente descritta come comorbidity del Diabete Mellito di Tipo 2. La prevalenza della psoriasi in bambini affetti da DM1 non è, invece, nota. Scopo del nostro studio è di valutare la prevalenza della psoriasi in pazienti pediatrici affetti da DM1.

### METODI

Studio osservazionale condotto arruolando 191 soggetti afferenti al Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Università di Napoli "Federico II" tra Settembre e Dicembre 2016. Per ogni paziente sono stati valutati: età, sesso, stadio puberale secondo Tanner, presenza/assenza di comorbidity, presenza/assenza di psoriasi in parenti di primo grado, Indice di Massa Corporea (BMI), Hb-glicata (HbA1c). Ogni paziente è stato inoltre esaminato dallo stesso dermatologo per diagnosticare la psoriasi e valutare l'Indice di severità della Psoriasi (PASI). Dati presentati in tabella.

### RISULTATI

La psoriasi è stata diagnosticata in 9 pazienti (4.7%), 8 femmine, età media 13.3 anni, 7 puberi. Tutti i 9 pazienti presentavano psoriasi a placche con un PASI medio di 2.4 (psoriasi moderata), 2/9 presentavano anche psoriasi ungueale; 3/9 erano affetti anche da Tiroidite di Hashimoto e 1/9 da vitiligine; 5/9 presentavano anamnesi familiare positiva per psoriasi.

### CONCLUSIONI

Nella nostra popolazione di studio la prevalenza della psoriasi è più alta rispetto a quella della popolazione pediatrica italiana generale (4.7% vs 2.1%) e sembra essere più frequente rispetto alla vitiligine e alla alopecia aerata. I nostri dati sembrano, quindi, suggerire che la psoriasi potrebbe essere considerata una comorbidity del DM1.

Patients without psoriasis (182)	N (%)	Patients with psoriasis (9)	N
Male	94 (51.6)		1
Female	88 (48.4)		8
Age (years; M $\pm$ DS)	12.3 $\pm$ 3.9		13.3 $\pm$ 3.8
Pre-pubertal/early pubertal status	90 (49.4)		2
Post-pubertal status	92 (50.6)		7
HbA1c (%; M $\pm$ DS)	7.8 $\pm$ 0.9		7.6 $\pm$ 0.8
Thyroid disease	24 (13.1)		3
Celiac disease	21 (11.5)		-
Vitiligo	1 (0.5)		1
Alopecia areata	-		-
Family history for psoriasis	60 (34)		5

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 108 - DISTURBI DEL SONNO IN BAMBINI CON SINDROME DI PRADER-WILLI DEL SUD ITALIA

*Valentina Fattorusso*<sup>(1)</sup> - *Alberto Casertano*<sup>(1)</sup> - *Enza Mozzillo*<sup>(1)</sup> - *Angelo Canora*<sup>(2)</sup> - *Flora Furente*<sup>(1)</sup>  
*Alessandro Sanduzzi Zamparelli*<sup>(2)</sup> - *Adriana Franzese*<sup>(1)</sup>

*Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli, Napoli,*<sup>(1)</sup> - *Sezione di Medicina Respiratoria, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, università di Napoli, Napoli,*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La prevalenza dei disturbi del sonno (SDB) in bambini affetti da Sindrome di Prader-Willi (SPW) è difficile da stabilire per vari motivi, principalmente per l'esiguo numero di pazienti e per la mancanza di criteri diagnostici per SDB in età pediatrica condivisi. Scopo del nostro studio è di valutare la prevalenza di SDB in bambini del sud Italia affetti da Sindrome di Prader-Willi e di descriverne la severità.

### METODI

Studio osservazionale condotto arruolando 14 bambini (11 maschi, età 8 mesi-17 anni) affetti da Sindrome di Prader-Willi afferenti al Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Università di Napoli "Federico II" tra Settembre e Novembre 2016. Ogni paziente ha praticato polisonnografia (PSG) e per ognuno sono stati valutati: età, sesso, Indice di Massa Corporea (BMI). La PSG è stata praticata utilizzando l'apparecchio VitalNight (AirLiquid Medical System, France) e valutando i seguenti parametri: movimenti delle pareti toracica ed addominale, flusso di aria nasale, saturazione arteriosa di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) e frequenza cardiaca. Eventi respiratori valutati: apnee ostruttive (OSA), ipopnee ostruttive, apnee centrali e miste.

### RISULTATI

13 pazienti presentavano SDS, in particolare 3/13 presentavano OSA lievi, 6/13 OSA moderate e 4/13 OSA gravi. Obstructive Apnoea-Hypopnea Index (OAHI) medio era 7.6±4.2/h (range 0.7-15.1/h), mentre Central Apnoea Index (CAI) medio era 0.7±1.04/h (range 0-3.9/h). Tre pazienti di età superiore a 2 anni presentavano apnee centrali (CAI compreso tra 1 e 5) ma le loro PSG presentavano principalmente un pattern ostruttivo. Oxygen Desaturation Index (ODI) medio era 12.1±6.9/h (range 0.9-2/h). SpO<sub>2</sub> media era 95% (range 90-99%). La percentuale media di tempo trascorso con SpO<sub>2</sub><90% era 0.02% (range 0-23%). Non è stata riscontrata correlazione statisticamente significativa tra SDB e BMI (Pearson test, P=0.33)

Dati presentati in tabella.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio mostra un'elevata prevalenza di SDB in pazienti pediatrici affetti da Sindrome di Prader-Willi. I pazienti più piccoli sembrano presentare SDB più gravi.

Tabella: eventi respiratori valutati per età

	≤ 2 anni (n=4; M=3)	> 2 anni (n=10; M=8)
OAHI (eventi/ora) (n.v.≤1)	9,6±5.3	6.9±3.7
CAI (eventi/ora) (v.n.≤1.0)	0.2±0.2	0.9±1.2
SpO <sub>2</sub> media (%)	96%	95%
ODI (eventi/ora)	17.6±8.5	9.9±12.1
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	17.3±3	29.3±9.3
BMI z-score	-	2.6±1.6

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 109 - CASO CLINICO: DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO DA DISPOSITIVI PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO

*Fortunato Lombardo*<sup>(1)</sup> - *Giuseppina Salzano*<sup>(1)</sup> - *Andrea Barbalace*<sup>(2)</sup> - *Ilenia Panasiti*<sup>(2)</sup> - *Albino Gasbarro*<sup>(1)</sup>  
*Lucia Caminiti*<sup>(2)</sup> - *Stefano Passanisi*<sup>(2)</sup> - *Claudia Ventrici*<sup>(1)</sup>

*AOU Policlinico "G. Martino". Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi". UOC Pediatria, MESSINA, Italia*<sup>(1)</sup> - *ISTITUZIONE, AOU Policlinico "G. Martino". Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi". UOS Allergologia Pediatrica, MESSINA, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

G.P., anni 7 e 7 mesi con diabete di tipo 1 diagnosticato all'età di 3 anni. Anamnesi negativa per patologia autoimmunitarie associate. Ha praticato terapia insulinica a 4 somministrazioni dall'esordio della malattia fino all'età di 6 aa e 3 mesi con ottimo controllo metabolico (media HbA1c anno 6.8 %). Nonostante ciò e soprattutto per un problema di agofobia si è deciso di passare a terapia con CSII con, anche in questo caso, ottima risposta metabolica (HbA1c media annua 6.9 %). Dopo circa 15 gg, vista l'ottima compliance familiare nella gestione domiciliare del microinfusore, si decideva di passare a sistema integrato con sensore glicemico (SAP) per avere una visione più completa e totale dell'andamento metabolico. A brevissima distanza, 24 ore, la bambina cominciava a presentare delle manifestazioni cutanee importanti caratterizzate da lesioni eritemato-crostose da grattamento in sede para-ombelicale.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Tra le ipotesi diagnostiche sono state considerate: dermatite allergica da contatto, allergia al cerotto del sensore, allergia al nichel, scarsa compliance al sensore del microinfusore.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Nel sospetto di allergia al cerotto del sensore venivano eseguiti i prick test (SPT) che davano esito positivo per acari della polvere, patch test (serie SIDAPA) che risultavano nettamente positivi per colofonia e meno per nichel e training educativa.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Allergia alla colofonia.

La colofonia è una complessa miscela di oltre cento composti utilizzata in diversi settori, compreso quello sanitario, dove è impiegata come costituente di adesivi di dispositivi medici. In letteratura sono descritti molti casi di asma professionale e di DAC da colofonia. I principali allergeni sono rappresentati da acidi resinici costituenti e prodotti di ossidazione.

L'incrementato utilizzo di set infusionali per insulina e di set per il monitoraggio glicemico continuo, ha portato notevoli vantaggi nella gestione della terapia ma, come nel caso descritto, anche l'evenienza di effetti collaterali. L'eventuale segnalazione di ulteriori casi nei pazienti pediatrici e la rilevanza statistica del fenomeno potrebbero risultare utili alle aziende produttrici dei dispositivi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 110 - LUNA DI MIELE E AUTOIMMUNITÀ: ESISTE UNA CORRELAZIONE?

*Maria Ausilia Catena - Ilenia Panasiti - Giuseppina Salzano - Claudia Ventrici - Albino Gasbarro - Fortunato Lombardo*

*Istituzione, U.O.C. Clinica Pediatrica Dipartimento Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva G.Barresi Policlinico Universitario G.Martino Messina, Messina, Italia <sup>(1)</sup>*

La luna di miele del diabete mellito tipo 1 (DMT1) è caratterizzata da una riduzione del fabbisogno insulinico con mantenimento di buon controllo glicemico e può insorgere a distanza variabile dall'esordio, in relazione a diverse variabili.

Recentemente è stata proposta una nuova formula, "insulin-dose-adjusted HbA1C (IDAA1C)", il cui valore  $\leq 9$  identifica un paziente in remissione parziale utilizzando la formula:  $\text{HbA1C \%} + 4 [\text{dose insulina U/kg/die}]$ .

### OBIETTIVO

Applicando IDAA1C, abbiamo studiato la durata della luna di miele in una coorte di pazienti con DMT1 in relazione anche allo stato autoanticorpale.

### MATERIALI E METODI

Studio retrospettivo dal 2012 al 2016, su una coorte di 120 pazienti con DMT1, in regolare follow up ambulatoriale. Abbiamo escluso pazienti con follow up < 1 anno o presi in carico presso altri centri dopo l'esordio. Il cut-off utilizzato è stato IDAA1C  $\leq 9$ . Sono stati presi in considerazione valore HbA1C, presenza di chetoacidosi (DKA) all'esordio e lo studio degli Ab antidiabete, in base alla fascia di età.

### RISULTATI

120 pazienti, 56 maschi (46.6%) e 64 femmine (53.3%), con diagnosi di DMT1. Età media alla diagnosi 8.4 anni (range 0.2-15.4). HbA1C media all'esordio 10.63%. 114 pz (95%) hanno presentato DKA all'esordio. Il 50.8% presentava anticorpi antidiabete (ICA-GAD) positivi.

La durata media della luna di miele è risultata pari a 9 mesi, con durata maggiore nel gruppo 12-18 anni (11.4 mesi). I pz Ab positivi hanno presentato una minor durata della luna di miele versus pz Ab negativi (4.7 mesi vs 6.15 mesi), fatta eccezione del gruppo 12-18 anni (12.6 mesi); i valori di HbA1c all'esordio sono risultati lievemente minori nel gruppo Ab positivi versus pz Ab negativi (10.5% vs 11) senza differenze nelle diverse fasce di età.

La durata della luna di miele è risultata minore nei pazienti con forma moderata-severa di DKA all'esordio vs pazienti con forma lieve o senza DKA (7 mesi vs 9 mesi).

### CONCLUSIONI

In base ai nostri risultati ottenuti la durata della luna di miele sembrerebbe essere influenzata dall'assetto autoanticorpale e dal grado di DKA all'esordio, in relazione anche all'età alla diagnosi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 111 - ELEVATA ESCREZIONE DI SALE IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1 IN SCARSO COMPENSO METABOLICO

Linda Sessa <sup>(1)</sup> - Angela Zanfardino <sup>(1)</sup> - Pierluigi Marzuillo <sup>(2)</sup> - Santino Confetto <sup>(1)</sup> - Maria Grazia Gallo <sup>(1)</sup> - Alessia Piscopo <sup>(1)</sup> Oriana Bologna <sup>(3)</sup> - Laura Perrone <sup>(4)</sup> - Dario Iafusco <sup>(1)</sup>

Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni", Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia <sup>(1)</sup>  
UOC Pediatria Due - Nefrologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia <sup>(2)</sup> - UOS Diabetologia Pediatrica e Malattie Metaboliche, Ospedale G. Di Cristina, Palermo, Jersey <sup>(3)</sup> - UOC Pediatria Due, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia <sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Elevato consumo di sale può associarsi alla comparsa di retinopatia e nefropatia diabetica in pazienti adulti affetti da diabete mellito tipo 1 (DM1). Un substrato fisiopatologico potrebbe essere rappresentato dalla compromissione del gusto nei pazienti con DM1 determinata da una neuropatia sensitiva periferica, come dimostrato da Le Floch et al. mediante l'utilizzo dell'elettrogustometria. Scopo del nostro studio è stato valutare prospetticamente il consumo di sale, in una coorte di pazienti affetti da DM1 e di correlare tale consumo con i parametri clinico-laboratoristici.

### METODI

Sono stati arruolati 32 pazienti pediatrici affetti da DM1 ed esclusi i soggetti con comorbidità e assunti farmaci ad effetto natriuretico. L'assunzione di sodio si è valutata, indirettamente, attraverso la sodiuria delle 24h. Sono stati raccolti i parametri clinici, antropometrici e laboratoristici. Livelli di sodiuria >200 mmol/24h sono stati considerati elevati. Il DM1 è stato definito come controllato se i livelli di emoglobina glicata erano ≤ ai valori desiderati per età (ADA 2015). Valori di  $P < 0.05$  sono stati considerati significativi. Differenze per le variabili continue sono state analizzate con il t-test se normalmente distribuite e con il test di Mann-Whitney in caso di non normalità. Variabili qualitative sono state confrontate con il test del chi-quadro.

### RISULTATI

L'età media dei pazienti arruolati (23.5% F) era 11.7 anni  $\pm$  3.52 SDS. La sodiuria media delle 24h era significativamente più elevata nei pazienti con DM1 non controllato (165.0  $\pm$  80.5 mmol/24h) rispetto ai pazienti con DM1 controllato (114.7  $\pm$  44.7 mmol/24h), ( $p = 0.04$ ). Sodiuria >200 mmol/24h era presente in 13 su 18 (72.2%) pazienti con DM1 non controllato e in 1 su 14 (7.1%) pazienti con DM1 controllato ( $p = 0.04$ ). Si notava, inoltre, un trend di correlazione diretta tra la durata del diabete (in anni) ed i livelli di sodiuria delle 24h ( $R^2 = 4.06$ ;  $p = 0.26$ ) e tra i livelli di emoglobina glicata e sodiuria delle 24h ( $R^2 = 2.53$ ;  $p = 0.38$ ).

### CONCLUSIONI

I pazienti con un peggiore controllo del diabete presentano sodiuria più elevata associata ad aumento del consumo di sale. Non esiste per il momento una spiegazione univoca a questo fenomeno anche se è possibile ipotizzare che nei pazienti con diabete scompensato possa coesistere disgeusia che li porti a preferire alimenti più salati. Ciò potrebbe essere conseguenza della neuropatia periferica del DM1 che può già iniziare in età pediatrica manifestandosi attraverso un incremento del consumo di sale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 112 - OUTCOME A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI TRATTATE PER PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE

*Raffaella Di Mase - Laura Giugliano - Fabiana Santamaria - Carla Ungaro - Francesca Cavallaro - Donatella Capalbo Mariacarolina Salerno*

*UOS Endocrinologia Pediatrica, AOU Federico II/DAI Pediatria, Napoli, Italia*

### OBIETTIVI

Valutare gli outcome a lungo termine in giovani donne con pregressa pubertà precoce centrale (CPP) trattata con GnRH-analogo.

### METODI

Sono state arruolate 63 donne di  $25.5 \pm 5.3$  anni con pregressa CPP trattata con GnRH-analogo. Sono stati valutati parametri auxologici, caratteristiche dei cicli mestruali, segni e sintomi di iperandrogenismo, morfologia ovarica mediante ecografia pelvica, sfera sessuale e affettiva mediante questionario Female Sexual Function Index.

### RISULTATI

La statura finale (AH) ( $158.4 \pm 6.3$  cm) è significativamente superiore a quella predetta alla diagnosi (PAH) ( $155 \pm 5.4$  cm;  $p=0.0001$ ) e adeguata al target genetico ( $158.1 \pm 4.7$  cm). Essa correla inversamente con il picco di LH all'LHRH test ( $r: -0.38$ ;  $p=0.0018$ ), il rapporto LH/FSH al picco ( $r: -0.35$ ;  $p=0.044$ ) e il DL utero alla diagnosi ( $r: -0.29$ ;  $p=0.025$ ).

Il guadagno staturale (PAH-AH) medio è  $+3.1$  cm e correla negativamente con il DL utero alla diagnosi ( $r: -0.26$ ;  $p=0.039$ ) e con l'età ossea alla sospensione del trattamento ( $r: -0.3684$ ;  $p=0.0035$ ).

Il guadagno staturale risulta migliore nei casi trattati prima dei 6 anni ( $+4.3$  cm) rispetto ai casi trattati tra 6-8 anni ( $+2.06$  cm,  $p<0.0001$ ).

Alla diagnosi 36.5% delle pazienti erano sovrappeso o obese. Il BMI aumenta significativamente durante la terapia anche nelle normopeso ( $p=0.010$ ), ma rientra dopo la sospensione della terapia ( $p<0.005$ ).

Nel 34.1% dei casi è presente irregolarità mestruale e nel 27.3% è stata posta diagnosi PCOS.

La valutazione della sfera affettiva e sessuale mostra assenza di relazioni stabili nel 50%, dispareunia in tutte e difficoltà nel raggiungimento dell'orgasmo nel 60%.

### CONCLUSIONI

I nostri risultati confermano che la CPP trattata con GnRH-analogo è associata a buona AH con maggior guadagno staturale nei casi a esordio  $< 6$  anni. L'effetto peggiorativo della terapia sul BMI appare transitorio, senza maggior rischio di sovrappeso/obesità in età adulta.

Tuttavia abbiamo rilevato un aumentato rischio di irregolarità mestruali e PCOS rispetto alla popolazione generale e problemi nella sfera affettivo-sessuale potenzialmente legati al vissuto relativo alla diagnosi di CPP.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 113 - CASO CLINICO: DA UNA STORIA DI IPOGLICEMIA AL MODY3

*Claudia Ventrici - Giuseppina Salzano - Albino Gasbarro - Ilenia Panasiti - Fortunato Lombardo*

ISTITUZIONE, AOU Policlinico "G. Martino". Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi". UOC Pediatria, MESSINA, Italia

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il MODY è una forma di diabete, ad ereditarietà autosomica dominante, associata ad anomalie di almeno 13 geni su cromosomi diversi, caratterizzato dall'insorgenza di iperglicemia in giovane età (< dei 25 anni). Le forme più comunemente riportate sono GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3) e HNF4A-MODY (MODY1). Riportiamo il caso di G.B. di 7 anni, giunto alla nostra osservazione per sospette crisi ipoglicemiche. All'esame obiettivo all'ingresso: condizioni generali buone, cute e mucose di colorito roseo-pallido, una macchia caffè latte al braccio dx, due in addome, una in regione dorsale, tre in regione lombosacrale. Fine peluria pubica. Clinodattilia IV e V dito piede dx.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Tra le ipotesi diagnostiche sono state valutate: cause organiche di ipoglicemia, ipoglicemia chetotica, alterazioni del metabolismo glucidico.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Durante il primo ricovero, al fine di escludere cause organiche di ipoglicemia, è stato sottoposto a ecografia dell'addome, monitoraggio glicemico a digiuno e post-prandiale, test del digiuno protratto che hanno evidenziato un buon controllo glicometabolico e assenza di altre patologie.

È stato altresì eseguito OGTT che ha documentato una ridotta risposta dell'insulina e del c-peptide e quindi veniva consigliato monitoraggio glicemico al domicilio.

Indagine genetica per MODY.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Dalla successiva visione dei diari effettuati domiciliariamente, si rilevava comparsa di iperglicemie motivo per cui veniva effettuata indagine genetica che poneva diagnosi di MODY3(hnf1a-c 229G>A in eterozigosi missenso D77N) e avviata terapia con Glicazide cpr30 mg/die (mattina e sera) con scarso beneficio. Dopo vari tentativi di adattamento della posologia della sulfanilurea e in seguito alla comparsa di poliuria e polidipsia con persistenza delle iperglicemie, veniva avviata terapia con insulina Lispro inizialmente in monosomministrazione serale e, successivamente, in triplice somministrazione giornaliera (colazione, pranzo e cena), assistendo al miglioramento dei valori glicemici e regressione della sintomatologia.

Come si evince dalla più recente letteratura, le sulfaniluree rappresentano la terapia di elezione nel MODY3. Il nostro caso dimostra come, in rari casi, sia necessario integrare la terapia insulinica con l'obiettivo di avere una migliore efficacia sul controllo glicometabolico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 114 - EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE MELLITO TIPO 1 E DELLA CHETOACIDOSI ALL'ESORDIO IN ETÀ PEDIATRICA (DATI DEL REGISTRO ABRUZZESE)

*Gabriella Levantini*<sup>(1)</sup> - *Italo Di Giuseppe*<sup>(2)</sup> - *Antonella Gualtieri*<sup>(3)</sup> - *Giuliano Lombardi*<sup>(4)</sup> - *Gabriella De Amicis*<sup>(4)</sup>  
*Maria Teresa Anzellotti*<sup>(4)</sup> - *Mario Di Pietro*<sup>(5)</sup> - *Paola Cipriano*<sup>(1)</sup> - *Simone Sferrazza Papa*<sup>(1)</sup> - *Daniele Panichi*<sup>(1)</sup>  
*Paola Irma Guidone*<sup>(1)</sup> - *Milena Catenaro*<sup>(1)</sup> - *Simone Franchini*<sup>(1)</sup> - *Marianna Immacolata Petrosino*<sup>(1)</sup> - *Ilaria Rossi*<sup>(1)</sup>  
*Elisabetta Fioretti*<sup>(1)</sup> - *Silvia Carinci*<sup>(6)</sup> - *Ioanna Kosteria*<sup>(7)</sup> - *Stefano Tumini*<sup>(8)</sup>

*Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,*<sup>(1)</sup> - *Servizio Flussi Informativi e Mobilità Sanitaria, Dipartimento per la salute e il welfare, Regione Abruzzo, Pescara,*<sup>(2)</sup> - *ASL L'Aquila, Pediatria, Avezzano,*<sup>(3)</sup> - *ASL Pescara, Pediatria, Pescara,*<sup>(4)</sup> - *ASL Teramo, Pediatria, Atri,*<sup>(5)</sup> - *Neonatologia, ASL Pescara, Pescara,*<sup>(6)</sup> - *Diabetes center, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, First Department of Pediatrics, Athens,*<sup>(7)</sup> - *Servizio Regionale di Diabetologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,*<sup>(8)</sup>

### OBIETTIVI

Scopo dello studio è valutare l'incidenza del Diabete di Tipo 1 (DMT1) e la frequenza e gravità della chetoacidosi (DKA) all'esordio, in pazienti con età inferiore a 18 anni, in Abruzzo.

### METODI

Sono stati inclusi i casi incidenti di DMT1 (età: 0-17 anni) diagnosticati tra Gennaio 2012 e Dicembre 2014 (n=90; età media: 9,94 ± 4,26 anni). Per lo studio dell'incidenza sono state utilizzate due fonti indipendenti ed è stato applicato il metodo capture-recapture. Tutti i casi sono stati accertati. La gravità della DKA all'esordio è stata definita secondo le Linee guida ISPAD 2009. Sono stati valutati età, genere, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HbA1c, c-peptide, glicemia, BMI, presenza di malattie infettive intercorrenti, durata dei sintomi, anticorpi anti GAD, anti IA2 e ICA all'esordio. Sono stati inoltre valutati fattori socio-demografici tra cui la prima ospedalizzazione presso un centro specialistico e la distanza tra la residenza del paziente ed il centro specialistico.

### RISULTATI

Nel 2012 l'incidenza di DMT1 è risultata pari a 15,5 per 100.000/anno, nel 2013 16,4 per 100.000/anno, nel 2014 11,6 per 100.000/anno. Il pH medio all'esordio è stato 7,31 ± 0,12. Il 27,7% ha esordito con DKA, il 7,7% con DKA grave. Sono state evidenziate significative differenze tra le province abruzzesi. Nella provincia di Teramo è stata riscontrata l'incidenza minore di DMT1 e la frequenza maggiore di DKA. Nelle 4 province la frequenza di DKA è risultata di: DKA lieve 5,5-20,0%, DKA moderata 0-20,0%, DKA grave 0-27,7%. Nelle province in cui è stata documentata una frequenza minore di DKA erano stati svolti corsi di aggiornamento ECM per i Pediatri di Libera Scelta (PLS) al fine di aumentare l'awareness di segni e sintomi del diabete. L'età all'esordio, il riscontro di malattie infettive intercorrenti erano fattori di rischio per DKA mentre la familiarità per DMT1 era risultata protettiva (p<0,005).

### CONCLUSIONI

La frequenza di DKA grave all'esordio del diabete in Abruzzo è risultata minore rispetto a quella riportata in letteratura. I programmi di aggiornamento per PLS dovrebbero comprendere corsi specifici e ricorrenti su DMT1 e DKA.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 115 - GRADO DI ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA DEI BAMBINI E DEI GIOVANI AFFETTI DA DMT1 IN ABRUZZO

*Ilaria Rossi<sup>(1)</sup> - Simone Franchini<sup>(1)</sup> - Marianna Immacolata Petrosino<sup>(1)</sup> - Paola Irma Guidone<sup>(1)</sup> - Gabriella Levantini<sup>(1)</sup>  
Elisabetta Fioretti<sup>(1)</sup> - Paola Cipriano<sup>(1)</sup> - Angelika Mohn<sup>(1)</sup> - Stefano Tumini<sup>(2)</sup>*

*Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,<sup>(1)</sup> - Servizio Regionale di Diabetologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,<sup>(2)</sup>*

### OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è la valutazione del grado di aderenza alla dieta mediterranea dei bambini e dei giovani con DMT1 residenti in Abruzzo seguiti presso il Centro Regionale di Riferimento per il DM in età evolutiva di Chieti.

### METODI

È stato somministrato il KIDMED test a 164 bambini affetti da DMT1 con età compresa tra 2 e 18 anni. Sono stati considerati i seguenti cut-off:  $\leq 3$  aderenza bassa; 4-7 aderenza media;  $\geq 8$  aderenza elevata. È stato valutato il BMI corretto per età e sesso.

### RISULTATI

risultati di questo studio hanno mostrato un'aderenza bassa nel 18,29% dei pazienti, media nel 58,54% ed elevata nel 23,17% dei casi. Il punteggio medio è risultato di  $5,68 \pm 2,31$  (0-11). La maggior parte dei pazienti ha ottenuto un punteggio di 5. Non si è evidenziata una significativa differenza di punteggio per fascia di età e nei due sessi, anche se i maschi hanno mostrato una migliore aderenza ( $\text{♂}$  15,73% bassa, 59,55% media, 24,72% elevata;  $\text{♀}$  21,33% bassa, 57,33% media, 21,33% elevata) e un punteggio medio superiore rispetto alle femmine ( $5,89 \pm 2,29$  vs  $5,44 \pm 2,33$ ). Non emerge nessuna associazione con lo stato nutrizionale. I bambini che usufruiscono della mensa scolastica hanno mostrato un'aderenza migliore rispetto a quelli che non ne usufruiscono (10,71% bassa 57,14% media e 32,12% alta vs 20,30% bassa, 57,89% media e 21,80% elevata) ma non è stata rilevata una significatività statistica. I bambini e i giovani i cui genitori hanno un livello di istruzione superiore sembrano avere un'aderenza alla dieta mediterranea migliore.

### CONCLUSIONI

L'analisi del punteggio del questionario ha mostrato un'aderenza media o elevata nell'81,71% dei casi, percentuale superiore rispetto a quella riportata dallo studio ZOOM8 per l'Italia (66,1%) e il Centro Italia (70,1%). È indispensabile educare i giovani con diabete a corretti stili alimentari e ai benefici della dieta mediterranea anche nell'ottica della prevenzione delle complicanze macrovascolari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 116 - QUALITÀ DELL'ASSISTENZA DIABETOLOGICA PEDIATRICA IN ABRUZZO: AUDIT CLINICO REGIONALE

*Ilaria Rossi*<sup>(1)</sup> - *Simone Franchini*<sup>(1)</sup> - *Marianna Immacolata Petrosino*<sup>(1)</sup> - *Paola Irma Guidone*<sup>(1)</sup> - *Gabriella Levantini*<sup>(1)</sup>  
*Elisabetta Fioretti*<sup>(1)</sup> - *Paola Cipriano*<sup>(1)</sup> - *Antonella Gualtieri*<sup>(2)</sup> - *Annalisa Blasetti*<sup>(1)</sup> - *Stefano Tumini*<sup>(3)</sup>

*Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,*<sup>(1)</sup> - *Pediatria, ASL L'Aquila, Avezzano,*<sup>(2)</sup> - *Servizio Regionale di Diabetologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è quello di valutare la qualità dell'assistenza nei due Centri di cura per il diabete mellito in età evolutiva dell'Abruzzo (Chieti e Avezzano) al fine di individuarne le criticità e le eventuali aree di miglioramento.

### METODI

I criteri, gli indicatori e gli standard di processo sono stati stabiliti utilizzando le Linee Guida ISPAD. Sono stati inclusi nell'indagine tutti i pazienti con DMT1 residenti in Abruzzo, di età compresa tra 0 e 18 anni, seguiti nei Centri nel periodo marzo-novembre 2016.

### RISULTATI

È stata evidenziata un'elevata attenzione alla valutazione dei livelli di HbA1c e per lo screening per dislipidemia, nefropatia, tireopatia e celiachia, raggiungendo o avvicinandosi agli standard prefissati. Tuttavia, per altri parametri, tali standard non sono stati raggiunti [Target] (pressione arteriosa: 86,33% [95%]; screening per retinopatia: 50,27% [90%] e neuropatia: 0% [90%]; valutazione psicologica: 42,81% [90%]; educazione strutturata di base: 61,15% [95%]; valutazione dell'esposizione al fumo: 68,54% [90%] e della presenza di disturbi della nutrizione e dell'alimentazione: 55,4% [90%]).

### CONCLUSIONI

L'Audit ha mostrato un buon livello di cura nei Centri d'Abruzzo. Per molti indicatori sono stati raggiunti gli standard internazionali o valori prossimi ai target. I limiti maggiori sono stati riscontrati per gli indicatori che richiedono un approccio multidisciplinare (screening per retinopatia e neuropatia, valutazione psicologica). Per gli indicatori non a target sono state spesso evidenziate risorse strutturali non conformi agli standard internazionali. È necessario inoltre prestare una maggiore attenzione alla registrazione delle informazioni cliniche dei pazienti nelle cartelle e prescrivere gli esami di screening solo quando raccomandati per evitare procedure non appropriate. Gli obiettivi futuri dovrebbero essere: monitoraggio costante degli indicatori, possibilità di disporre di un sistema informatico regionale di raccolta dati, creazione di corsie preferenziali per consulenze specialistiche, implementazione delle risorse di struttura.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 117 - L'IMPORTANZA DELLA CONDIVISIONE NEL GRUPPO. ESPERIENZA DI UN CAMPO SCUOLA CON ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1

*Maria Pecoraro - Fortunato Lombardo - Giuseppina Salzano - Albino Gasbarro - Giuseppa La Monica - Dora Iannello  
Claudia Ventrici*

*AOU Policlinico "G. Martino". Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi". UOC Pediatria,  
Messina, Italia*

### OBIETTIVI

Promuovere l'educazione dei pazienti adolescenti con diabete mirata all'indipendenza nell'autogestione della malattia cronica, al confronto tra coetanei, a sviluppare il processo di autostima e di responsabilizzazione, a comprendere le proprie emozioni e a far superare ogni sensazione di isolamento e di diversità.

### METODI

Con l'utilizzo del disegno, mezzo espressivo a forte valenza narrativa e simbolica, si è voluto indagare il vissuto interiore dei ragazzi nella percezione della loro condizione di pazienti diabetici.

I disegni sono stati utilizzati durante l'esperienza educativo-terapeutica di un campo scuola, rivolto a un gruppo di adolescenti con diabete, finalizzato a migliorare le capacità di integrazione sociale e a rafforzare l'autostima personale.

### RISULTATI

Si sono ottenuti delle rappresentazioni grafiche con spunti di notevole interesse, che indicano l'importanza dell'utilità del campo scuola in quanto "dimensione psichica gruppale" che favorisce una maggiore propensione all'espressione dei propri vissuti e delle proprie emozioni nel momento in cui si cura una stessa condizione medica. In un disegno prodotto, per esempio, si rileva da un lato la consapevolezza del peso della gestione terapeutica, ma dall'altro il desiderio e la voglia di essere forti e liberi nella dipendenza dalla condizione diabetica stessa.

### CONCLUSIONI

Il campo scuola come esperienza educativo-terapeutica e spazio di condivisione, diventa un potenziale di crescita e di cambiamento per gli adolescenti con diabete di tipo 1, poiché si attivano risorse e strategie individuali che consentono un rafforzamento dell'autostima e del fattore della "resilienza", aspetti che incidono positivamente sia nella gestione terapeutica che nelle abilità socio-relazionali.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 118 - FATTORE DI SENSIBILITÀ INSULINICA (FSI) E RAPPORTO INSULINA/CARBOIDRATI (I:CHO) NEI PRIMI 6 MESI DI TERAPIA CON INSULINA DEGLUDEC (I-DEG) IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA CON DMT1

*Stefano Tumini*<sup>(1)</sup> - *Simone Franchini*<sup>(2)</sup> - *Marianna Immacolata Petrosino*<sup>(2)</sup> - *Paola Irma Guidone*<sup>(2)</sup> - *Gabriella Levantini*<sup>(2)</sup>  
*Elisabetta Fioretti*<sup>(2)</sup> - *Ilaria Rossi*<sup>(2)</sup> - *Silvia Carinci*<sup>(3)</sup> - *Cipriano Paola*<sup>(2)</sup>

*Servizio Regionale di Diabetologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,*<sup>(1)</sup> - *Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti,*<sup>(2)</sup> - *Neonatologia, ASL Pescara, Pescara,*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è la valutazione del fattore di sensibilità insulinica e del rapporto I:CHO nei primi sei mesi di terapia con I-Deg in una popolazione pediatrica con DMT1, precedentemente in trattamento con insulina (I-Glar).

### METODI

Sono stati studiati 20 soggetti trasferiti alla terapia con Ideg (T0) e dopo 3 (T3) e 6 mesi (T6). Età: 13,5±5,6 anni; durata malattia: 6,7±5,1 anni; HbA1c: 7,8±1,0 %. Sono stati valutati i seguenti parametri: dose di insulina basale, boli, I:CHO, FSI, ipoglicemie gravi. Come gruppo di controllo sono stati considerati 30 soggetti di età, sesso, stadio puberale sovrapponibili. Ai tempi T0-6 nei due gruppi sono state verificate le capacità di calcolo del bolo basandosi su: I:CHO e del FSI.

### RISULTATI

I nostri risultati hanno evidenziato una riduzione delle dosi di insulina basale nel gruppo IDeg (T0 vs T6: 0,46±0,04 vs 0,41±0,04 U/Kg/die, - 10%. p< 0,05). La dose di analogo rapido preprandiale è passata da: T0 vs T6: 0,43±0,04 vs 0,40±0,03 U/Kg/die, -6,9%. p=NS.

Nel gruppo IDeg per tutta la durata dello studio il rapporto I:CHO è rimasto uniformemente distribuito prima dei pasti (T0; colazione g x U: 19,7±12,7; pranzo: 20,2±12,2; cena: 19,8±12,4. p=NS) (T6; colazione: 13,8±9,5; pranzo: 14,5±9,2; cena 13,9±9,3. p=NS). Nel gruppo IGlare sono presenti significative differenze di I:CHO (T3; colazione vs pranzo: 8,8±6,4 vs 13,4±6,1, p< 0,02; T6; colazione vs pranzo: 9,8±8,3 vs 14,5±9,3, p< 0,05). Non si rilevano significative differenze nel FSI nei due gruppi ai tempi T 0, 3, 6.

### CONCLUSIONI

La maggiore stabilità del I:CHO potrebbe essere attribuita alle caratteristiche di farmacodinamica di I:Deg più uniformemente distribuito nelle 24 ore. Ai soggetti che iniziano la terapia con IDeg e utilizzano un algoritmo basato su I:CHO e FSI per i boli preprandiali devono essere forniti adeguati rinforzi educazionali.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 119 - IL RUOLO DELLA PRIMA COLAZIONE: DIFFERENZE DELL'ASSETTO LIPIDICO FRA SKIPPERS E CONSUMERS

*Simone Franchini*<sup>(1)</sup> - *Annalisa Blasetti*<sup>(1)</sup> - *Laura Comegna*<sup>(1)</sup> - *Giovanni Prezioso*<sup>(2)</sup> - *Valeria Castorani*<sup>(1)</sup>  
*Franca Maria Lattanzio*<sup>(2)</sup> - *Francesco Chiarelli*<sup>(1)</sup> - *Anita Morandi*<sup>(3)</sup> - *Elena Fornari*<sup>(4)</sup> - *Francesca Olivieri*<sup>(4)</sup>  
*Claudia Piona*<sup>(4)</sup> - *Chiara Zusi*<sup>(4)</sup> - *Massimiliano Corradi*<sup>(4)</sup> - *Claudio Maffei*<sup>(3)</sup>

*SIEDP, Ospedale SS. Annunziata, Chieti - Università degli Studi G. d'Annunzio - Dipartimento materno-infantile, Chieti, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Università degli Studi G. d'Annunzio, Ospedale SS. Annunziata, Chieti - Dipartimento materno-infantile, Chieti, Italia*<sup>(2)</sup> - *SIEDP, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Università di Verona - Centro Regionale Diabetologia Pediatrica e Nutrizione Clinica, Verona, Italia*<sup>(3)</sup> - *Università di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - U.O.C. di Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Verona, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare se l'abitudine a consumare o saltare quotidianamente la colazione possa avere un effetto sui parametri antropometrici, sul profilo lipidico ed ormonale di soggetti sovrappeso o obesi in età prepubere. Valutare quali ormoni abbiano maggiori effetti nell'influenzare il profilo lipidico in conseguenza del comportamento alimentare.

### METODI

È stata studiata una popolazione di 112 soggetti prepuberi (età: 3-12 anni; M/F: 42/70) sovrappeso o obesi, di cui è stata valutata l'abitudine al consumo giornaliero di un'adeguata colazione mattutina (*consumers* [n=76]; *skippers* [n=36]). Sono state valutate le caratteristiche antropometriche corrette per età e sesso (altezza-SDS, peso-SDS, BMI-SDS). Inoltre è stato valutato il profilo metabolico glucidico (glicemia, insulinemia, HOMA-IR) e lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) e le concentrazioni di ACTH, cortisolo, GH e IGF-1.

### RISULTATI

La popolazione è risultata omogenea per caratteristiche antropometriche ed assetto ormonale. Inoltre, nella popolazione complessiva è stata trovata una correlazione inversa tra IGF-1 e livelli di colesterolo totale ( $r=-0.241$ ;  $p=0.025$ ) ed LDL ( $r=-0.276$ ;  $p=0.010$ ), ed un'associazione diretta con la concentrazione di colesterolo HDL ( $r=0.211$ ;  $p=0.045$ ). Si attestano valori mediamente più alti di colesterolo totale, LDL, trigliceridi, glicemia e più bassi di colesterolo HDL e IGF-1 tra gli *skippers* rispetto ai *consumers*, con una differenza statisticamente significativa per i livelli di glicemia ( $p<0.001$ ), colesterolo totale ( $p=0.037$ ), HDL ( $p=0.005$ ), LDL ( $p=0.003$ ) e trigliceridi ( $p=0.001$ ). Tra i *consumers* è stata trovata una correlazione diretta tra IGF-1 e colesterolo HDL ( $r=0.303$ ;  $p=0.22$ ); negli *skippers* è stata riscontrata una correlazione inversa tra IGF-1 e colesterolo totale ( $r=-0.507$ ;  $p=0.005$ ) ed LDL ( $r=-0.402$ ;  $p=0.031$ ).

### CONCLUSIONI

L'abitudine a saltare la colazione sembra associarsi ad un peggiore profilo lipidico e ad una minore sintesi di IGF-1 nella popolazione prepubere. Una produzione adeguata di IGF-1 tra chi consuma la colazione sembrerebbe associarsi a concentrazioni più alte di colesterolo HDL; viceversa, saltare la colazione ridurrebbe la produzione di IGF-1 e aumenterebbe la quota di colesterolo totale ed LDL circolante. Ciò potrebbe svolgere un ruolo nella predisposizione al rischio cardiovascolare ed ateromasico nei pazienti pediatrici con abitudini alimentari errate.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 120 - OUTCOME NEONATALE DI FIGLI DI DONNE MODY-2: FINO A QUALI VALORI È ETICO NON TRATTARE?

*Dario Iafusco*<sup>(1)</sup> - *Olimpia Bitterman*<sup>(2)</sup> - *Corrado Mammi*<sup>(3)</sup> - *Nadia Tinto*<sup>(4)</sup> - *Paola De Sanctis*<sup>(4)</sup> - *Fernanda Iafusco*<sup>(4)</sup> - *Angela Napoli*<sup>(5)</sup>

*Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *U.O.C. di Genetica Medica, A.O. "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia*<sup>(3)</sup> - *CEINGE - Biotechnologie Avanzate, Università Federico II - Napoli, Napoli, Italia*<sup>(4)</sup> - *Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia*<sup>(5)</sup>

### OBIETTIVI

Il MODY2-GCK comporta iperglicemia moderata a digiuno e postprandiale che non richiede terapia farmacologica. In gravidanza il feto affetto dalla stessa mutazione materna necessita di glicemie più elevate per produrre normali quantità di insulina altrimenti la crescita intrauterina è ridotta.

### METODI

Abbiamo valutato l'outcome neonatale (peso alla nascita e ipoglicemia neonatale) in relazione ai profili glicemici in gravidanza, in 3 donne affette da MODY 2, di cui 2 (A e B) con feto affetto dalla stessa mutazione (con diagnosi nota prima della gravidanza (B) e con diagnosi alla 18<sup>a</sup> settimana (A)) e 1 (C) con feto sano (diagnosi nota prima della gravidanza). Quando la diagnosi era nota è stata trattata l'iperglicemia con insulina solo per glicemie >130mg/dl a digiuno e >160mg/dl postprandiali. La crescita fetale è stata valutata con ecografia al III trimestre.

### RISULTATI

Tutte le pazienti hanno presentato profili glicemici a digiuno e postprandiali elevati, tali da richiedere terapia insulinica per rientrare nei target. Le glicemie medie sono risultate simili nelle 3 donne eccetto le glicemie a digiuno della paziente C, più basse, e le glicemie postprandiali del I trimestre della paziente B (quando era considerata erroneamente affetta da diabete tipo 2). Il neonato non affetto ha presentato un peso alla nascita elevato ed ipoglicemia neonatale. I neonati affetti hanno presentato un normale peso alla nascita, seppure in centili bassi.

### CONCLUSIONI

Le donne affette da MODY 2 sviluppano in gravidanza iperglicemia sia a digiuno che postprandiale, raggiungendo valori molto elevati nonostante la terapia insulinica. Tuttavia i feti affetti dalla mutazione hanno una crescita medio-bassa, per cui potrebbero necessitare di glicemie ancora più elevate, mentre quelli non affetti possono sviluppare le complicanze dell'iperinsulinemia. L'ecografia non è uno strumento affidabile per la gestione terapeutica, in quanto poco accurata e utilizzabile solo nell'ultima parte della gravidanza. L'ideale sarebbe conoscere il genotipo fetale (tramite analisi delle cellule fetali nel sangue materno o amniocentesi). È necessario però identificare dei target glicemici che permettano un'ottimale crescita fetale congiuntamente al benessere materno.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 121 - CASO CLINICO: “UN CASO DI RITARDO DIAGNOSTICO DI DIABETE INSIPIDO CENTRALE FAMILIARE”

*Giulia Poletti*<sup>(1)</sup> - *Aldesia Provenzano*<sup>(2)</sup> - *Sabrina Giglio*<sup>(2)</sup> - *Stefano Zucchini*<sup>(1)</sup>

*Unità di Pediatria Pession Programma di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia*<sup>(1)</sup> - *Unità di Genetica Medica, Meyer Azienda Ospedaliero Universitaria di Firenze, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup>

### STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

H. riferisce poliuria e polidipsia dall'età di 4 anni. Precedentemente valutata presso un altro Centro, era stata posta diagnosi di diabete insipido (DI) nefrogenico e intrapresa terapia con diuretici (idroclorotiazide e amiloride), che viene sospesa a distanza di un anno per scarso beneficio. Nello stesso periodo, per comparsa di episodi epilettiformi, H. inizia terapia con carbamazepina e acido valproico.

Per persistenza di poliuria (4 – 5 litri/die) e polidipsia con risvegli notturni H. giunge alla nostra osservazione all'età di 14 anni.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sulla base della sintomatologia riferitaci viene posto il sospetto diagnostico di diabete insipido.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Si sottopone pertanto H. al test dell'assetto durante il quale l'osmolalità urinaria si mantiene al di sotto dei 300 mOsm/kg, il peso specifico urinario al di sotto dei limiti inferiori di norma (1010 – 1025) e la sodiemia nel range di normalità (136 – 145 mEq/l). Al termine viene somministrata DDAVP, 60 mcg con successivo riscontro dell'aumento del peso specifico urinario.

A completamento diagnostico viene eseguita una RM dell'encefalo che evidenzia la presenza di una neuroipofisi ad aspetto puntiforme.

Tali risultati confermano la nostra ipotesi diagnostica di diabete insipido di origine centrale.

Per meglio comprendere la causa di tale quadro clinico, dal momento che era presente in anamnesi familiarità nel ramo paterno per poliuria e polidipsia con una cugina di primo grado affetta da diabete insipido centrale, si è deciso di sottoporre H. a indagini genetiche nel sospetto di una forma ereditaria di DI centrale.

Le indagini genetiche hanno confermato la presenza, sul gene AVP, della sostituzione c.55G > A (p.Ala19Thr) in eterozigosi, mutazione già riportata in letteratura come causativa di una forma ereditaria autosomica dominante di DI centrale, che solitamente viene diagnosticata, a differenza del nostro caso, ad un'età media di 3 – 4 anni.

Il ritardo con cui si è giunti ad una diagnosi è verosimilmente da ricondurre al fatto che H. fosse in terapia da anni con carbamazepina, farmaco che, agisce a livello renale promuovendo il riassorbimento di acqua e può pertanto portare a un rallentamento nella progressione della malattia.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 122 - FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DOPO INTERVENTO DI DIVERSIONE BILIO-PANCREATICA IN PAZIENTI CON SINDROME DI PRADER-WILLI

*Antonino Crino<sup>(1)</sup> - Danilo Fintini<sup>(1)</sup> - Alessio Convertino<sup>(1)</sup> - Sarah Bocchini<sup>(1)</sup> - Graziano Grugni<sup>(2)</sup>*

*Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, UOS di Patologia Endocrina Autoimmune, Palidoro (Roma), Italia<sup>(1)</sup> - Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo (Verbania)<sup>(2)</sup>*

### OBIETTIVI

Il controllo del peso corporeo rimane l'obiettivo più importante di ogni programma terapeutico nella Sindrome di Prader-Willi (PWS). Ad oggi, sono pochi i dati in letteratura riguardanti la chirurgia bariatrica nella PWS e le diverse procedure utilizzate non hanno avuto sempre risultati concordanti. Gli interventi malassorbitivi, come la diversione bilio-pancreatica (BPD), non sono sempre raccomandati in tali pazienti a causa di possibili effetti collaterali e di complicanze a lungo termine.

### METODI

10 pazienti (6M,4F) di età compresa tra 15,4-24,3 anni [ $18,8\pm 2,9$  anni (*media* $\pm$ *DS*)] con obesità grave [BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )  $\geq 40$  in tutti i soggetti ( $49,3\pm 6,4$ )] affetti da PWS confermata geneticamente (7 del15, 3 UPD15), sottoposti a intervento di BPD secondo Scopinaro dopo il fallimento di vari tentativi terapeutici. All'inizio dello studio, erano presenti gravi comorbidità, quali apnee ostruttive nel sonno (OSAS), diabete mellito di tipo 2 (DM2), ipertensione, sindrome metabolica e/o steatoepatite.

### RISULTATI

Non sono state osservate complicanze peri-operatorie. Dopo un periodo di follow-up di  $13,7\pm 7,4$  anni (range: 4.1-27 anni; età media al f-up:  $32.5\pm 6.8$  anni) il peso massimo perso in % (MWL%) è stato  $30,7\pm 10$  (10,1-52,6). Con l'intervento, il BMI si è ridotto in 6 pazienti, è rimasto stabile in 3 soggetti ed è aumentato in 1. Il BMI medio all'ultima visita è stato  $40,5\pm 8.8$  (28,9-51,6). Dopo la BPD, l'appetito si è ridotto in 7 casi; 6 soggetti hanno avuto anemia ipocromica e diarrea; le OSAS erano presenti in 5 pazienti e l'osteoporosi/osteopenia in tutti gli individui. Il DM2 è scomparso e i disturbi comportamentali in alcuni casi sono migliorati. Un paziente è morto improvvisamente all'età di 37.3 anni. Dopo l'intervento tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia multivitaminica per prevenire i deficit nutrizionali.

### CONCLUSIONI

I risultati a lungo termine nei nostri pazienti sembrano essere favorevoli, con una significativa riduzione dell'eccesso ponderale nella maggior parte dei casi. La BPD sembra essere una buona opzione terapeutica in grado di risolvere le gravi comorbidità presenti nei pazienti PWS, in presenza di famiglie collaboranti, quando gli altri approcci terapeutici tradizionali hanno fallito. Considerata la possibilità di eventi avversi successivi alla chirurgia bariatrica è comunque necessario un attento follow-up multidisciplinare a lungo termine.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 124 - CASO CLINICO: UN CASO DI OSTEOMALACIA DELL'ADOLESCENTE CON GRAVE COMPROMISSIONE MOTORIA

*Patrizia Macellaro* <sup>(1)</sup> - *Daniele Spiri* <sup>(2)</sup> - *Paolo Garascia* <sup>(3)</sup> - *Maddalena Leone* <sup>(2)</sup> - *Antonia Ruscitto* <sup>(2)</sup> - *Luciana Parola* <sup>(2)</sup>

*ASST Ovest milanese, Ospedale Civile di Legnano, Legnano, Italia* <sup>(1)</sup> - *SST Ovest milanese, Ospedale Civile di Legnano, Legnano, Italia* <sup>(2)</sup> - *ASST Ovest milanese, Ospedale Civile di Legnano, Legnano, Italia* <sup>(3)</sup>

R. giunge alla nostra attenzione all'età di 16 anni per algie agli arti inferiori e difficoltà ingravescente alla deambulazione da circa 2 anni. Di origine pakistana, primogenita di 5 figli, nata a termine da genitori non consanguinei. Non note anamnestiche significative. All'ingresso condizioni generali buone, obiettivamente deambulazione anserina, ipotrofia marcata e generalizzata delle masse muscolari, in particolare dei tricipiti surali, evidenza di doppio malleolo bilateralmente, accenno a braccialetto rachitico e ginocchio valgo bilaterale. I dati di laboratorio hanno evidenziato ipocalcemia (Ca 7.91 mg/dl), ipofosforemia (P 1.95 mg/dl), valori significativamente elevati di fosfatasi alcalina 2449 U/L e PTH 289 pg/ml e grave deficit di 25OHD: 3 ng/ml. Indici di assorbimento intestinale e funzionalità tiroidea nella norma. Alle indagini radiografiche (Rx arti inferiori e mano-polso) riscontro di "aspetto irregolare e rarefatto da decalcificazione dell'epifisi e metafisi con deformazione a calice dei profili ossei"; z-score BMD -5.5. Nella norma la cinesi cardiaca all'ecocardiogramma. Posta diagnosi di osteomalacia dell'adolescente è stata intrapresa terapia con calcio carbonato (500 mgx3/die), proseguita per 15 giorni, e con colecalciferolo fl. 25.000 UI/settimana. Si ritiene significativo segnalare che la paziente è stata inviata per accertamenti su specifica richiesta degli insegnanti che hanno notato la progressiva difficoltà nella deambulazione presentata da R., non essendo stata prescritta alcun tipo di indagine nel corso dei due anni precedenti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 125 - CASO CLINICO: ARRESTO DELLA CRESCITA IN UN LATTANTE... UN CASO DI INTOSSICAZIONE DA VITAMINA D

*Patrizia Macellaro* <sup>(1)</sup> - *Gabriella Cucchi* <sup>(2)</sup> - *Fabio Petroni* <sup>(3)</sup> - *Elena Ceriani* <sup>(2)</sup> - *Luciana Parola* <sup>(2)</sup>

*ASST Ovest milanese, Ospedale Civile di Legnano, Legnano, Italia* <sup>(1)</sup> - *SST Ovest milanese, Ospedale Civile di Legnano, Legnano, Italia* <sup>(2)</sup> - *ASST Ovest milanese, Ospedale Civile di Legnano, Legnano, Italia* <sup>(3)</sup>

K. viene inviata alla nostra attenzione all'età di 2 mesi/17 giorni dal pediatra curante per arresto della crescita ponderale ed ipoessia. Primogenita di genitori sani non consanguinei, nata a termine da gravidanza normodecorsa; PN. g. 3190, alla dimissione g. 3000, allattamento materno esclusivo, integrato da qualche giorno con formula in relazione all'arresto della crescita ponderale. K. giunge in discrete condizioni generali, aspetto lievemente distrofico, segni clinici di disidratazione cutaneo-mucosa (prolabi aridi, cute sollevabile in pliche, FA depressa), peso g. 3930. I dati di laboratorio evidenziano significativa ipercalcemia (Ca: 16.15 mg/dl, Ca<sup>2+</sup>: 1.67 mmol/L), senza alterazioni al tracciato ECG, fosforo, magnesio e fosfatasi alcalina nella norma. Le successive indagini hanno evidenziato un valore di PTH inferiore ai limiti di norma (6 pg/ml - vn 15-75), vitamina D superiore al limite della metodica (25OHvitD > 140 mg/ml) ed ipercalciuria (CaU/creaU 4.5). La supplementazione riferita di vitamina D era pari a 900 UI/die (400 UI/die prescritte alla dimissione dal Nido e 500 UI/die di Dibase gocce 10.000 UI/ml, prescritto dal curante). Insospettiti dal valore di vitamina D veniva richiesto ai genitori di portare in visione le confezioni della terapia somministrata: Dibase fiale 100.000 UI/ml, di cui veniva somministrata 1 fiala/die. Nei primi giorni di ricovero evidenza di significativa poliuria (fino a 10 ml/Kg/h), all'indagine ecografica riscontro di nefrocalcinosi bilaterale; funzionalità renale sempre nella norma. Venivano intraprese iperidratazione parenterale con soluzione fisiologica (1.5 volte il fabbisogno) proseguita per 7 giorni e terapia con furosemide (0.3 mg/Kg/die) proseguita per 3 settimane. Dopo circa 10 giorni dall'inizio di tale terapia, in considerazione della tendenza al reincremento della calcemia (12.87 mg/dl) veniva aggiunta terapia steroidea (prednisone 1 mg/Kg/die) ottenendo una nuova progressiva riduzione del calcio (11.6 mg/dl) e dell'ipercalciuria (CaU/creaU: 0.35) con graduale ripresa dell'incremento ponderale (g. 4640 dopo 1 mese). A due mesi dalla diagnosi persistono valori di 25OHvitD pari a 256 mg/ml.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 126 - LA DIAGNOSI DI CELIACHIA NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1: QUANDO EVITARE LA BIOPSIA?

*Enza Mozzillo - Valentina Discepolo - Valentina Fattorusso - Maria Alfano - Veronica Russo - Martina Coppola  
Renata Auricchio - Riccardo Troncone - Adrina Franzese*

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia*

### OBIETTIVO

In pazienti con diabete tipo 1 (DM1) la malattia celiachia (MC) ha un'incidenza sei volte superiore e si presenta spesso asintomatica o associata a sintomi atipici. Le linee guida ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) (Husby et al. JPGN 2014) identificano per la diagnosi di MC nella popolazione generale due flow-charts diverse in base alla presenza/assenza di sintomi e indicano la possibilità di diagnosi senza biopsia nei soggetti sintomatici con titoli di anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (anti-tTG) IgA almeno dieci volte superiori al valore soglia (>10), positività degli anticorpi anti-endomisio (EMA) e presenza degli alleli HLA-DQ2 e/o -DQ8. Nel presente studio abbiamo valutato l'adeguatezza diagnostica dei criteri ESPGHAN e il peso della sintomatologia e del titolo anti-tTG nella diagnosi di MC in pazienti con DM1.

### METODI

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti affetti da DM1 seguiti c/o il nostro centro fino a Dicembre 2016, con positività degli anti-tTG IgA con o senza positività degli EMA (escludendo deficit totale di IgA) che hanno praticato biopsia. La valutazione istologica è stata eseguita in accordo ai criteri Marsh (M0, mucosa normale; M1, aumento dell'infiltrato intraepiteliale; M2 iperplasia delle cripte; M3 atrofia della mucosa del piccolo intestino).

### RISULTATI

44 pazienti con DM1, 3 con deficit parziale di IgA, ricevevano biopsia: 32 risultavano atrofici (M2-3) e 12 con celiachia potenziale (MC-POT, M0-1).

Titolo anti-tTG IgA >10: 16 (2 sintomatici), EMA positivi, tutti atrofici.

Titolo anti-tTG <10: 28, 4 sintomatici atrofici, 12 asintomatici atrofici, 12 asintomatici con MC-POT. Di questi, 2 pazienti con anti-tTG <3, EMA negativi, ricevevano comunque biopsia e risultavano atrofici.

### CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio indicano la possibilità di evitare la biopsia in tutti i soggetti con DM1 e titolo anti-tTG >10 indipendentemente dalla presenza dei sintomi.

Infine, descriviamo 2 casi di pazienti con titoli anti-tTG <3 ed EMA negativi che mostravano atrofia, suggerendo che in soggetti a rischio una prima indagine istologica potrebbe essere necessaria anche nei casi con titoli anti-tTG <3 e EMA negativi. Studi su casistiche più ampie consentiranno di elaborare criteri diagnostici specifici per la popolazione pediatrica con DM1.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 127 - DIABETE MELLITO E CELIACHIA O CELIACHIA E DIABETE MELLITO?

*Giuseppe D'Annunzio*<sup>(1)</sup> - *Angela Pistorio*<sup>(2)</sup> - *Maria Elena Ponte*<sup>(1)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(1)</sup> - *Angela Calvi*<sup>(3)</sup>  
*Mohamad Maghnie*<sup>(1)</sup>

*Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Riferimento di Diabetologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova, -*<sup>(1)</sup> - *UO Epidemiologia Biostatistica e Comitati, Istituto Giannina Gaslini, Genova, -*<sup>(2)</sup> - *UO Gastroenterologia - Centro Regionale Celiachia, Istituto Giannina Gaslini, Genova, -*<sup>(3)</sup>

La celiachia è la patologia autoimmune più frequentemente associata al diabete mellito tipo 1 (DM1), presenta una prevalenza fino all'11%, viene solitamente diagnosticata dopo il DM1. Abbiamo valutato eventuali modifiche del suddetto trend nel tempo, analizzando retrospettivamente l'epoca di comparsa delle 2 patologie in 51 pazienti affetti da DM1 e celiachia (45.1% maschi), diagnosticati dal 1988 al 2015. L'età mediana alla diagnosi di DM1 era 7.2 anni (4.3-10.1)(43% in chetoacidosi), di celiachia 9.1 anni (5.4-11.5). La diagnosi di malattia celiaca è stata posta in presenza di anticorpi antiendomio e/o antitransglutaminasi, confermata dalla biopsia intestinale, secondo la classificazione di Marsh.

Abbiamo suddiviso i pazienti in 3 gruppi: Gruppo 1: prima diagnosi di DM1 (n=17); Gruppo 2: prima diagnosi di celiachia (n=8); Gruppo 3: diagnosi concomitanti (alla diagnosi di DM1 positività ad alto titolo dei marker di celiachia e successiva conferma istologica, n=26).

Suddividendo gli anni dal 1988 al 2015 in due periodi: 1988-2001 e 2002-2015 abbiamo osservato che mentre la frequenza del DM1 come prima diagnosi era ugualmente distribuita nel periodo 1988-2001 (52,9%) e nel periodo 2002-2015 (47,1%), la frequenza della prima diagnosi di celiachia era maggiore nel periodo 2002-2015 (87,5%) verso il periodo 1988-2001 (12,5%), così come la frequenza della diagnosi concomitanti di DM1 e celiachia (80,2% vs 19,2) (p=0.04). Mentre nel periodo 1988-2001 la maggior parte dei pazienti con DM1 e celiachia presentava il DM1 come prima diagnosi, nel periodo 2002-2015 si è osservato un numero crescente di casi di celiachia precedenti e/o concomitanti il DM1. Nessuna differenza di genere, di età alla diagnosi e di modalità di esordio clinico del DM1 è stata evidenziata fra i 3 gruppi. Ritardo di accrescimento e presenza di sintomatologia gastrointestinale erano più frequenti nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 e 3 (p=0.03 e p=0.02, rispettivamente). L'aumento delle diagnosi concomitanti di DM1 e celiachia può essere conseguenza dello screening di massa nei pazienti, in quanto spesso la celiachia nel DM1 è clinicamente asintomatica. L'osservazione di un incremento importante dei casi di celiachia precedente e/o concomitante il DM1 merita approfondimento su casistiche più estese, per meglio comprendere eventuali mutamenti nella patogenesi o fattori ambientali favorevoli.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 132 - L'UTILIZZO DELLA CHAT-LINE E DELL'APP DEDICATA NELL'EDUCAZIONE DEGLI ADOLESCENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1

*Crescenzo Cascella*<sup>(1)</sup> - *Alda Troncone*<sup>(1)</sup> - *Antonietta Chianese*<sup>(1)</sup> - *Angela Zanfardino*<sup>(2)</sup> - *Santino Confetto*<sup>(2)</sup>  
*Stefano Curto*<sup>(2)</sup> - *Alessia Piscopo*<sup>(2)</sup> - *Salvatore Napodano*<sup>(2)</sup> - *Elena De Nitto*<sup>(2)</sup> - *Linda Sessa*<sup>(2)</sup> - *Cristiana Indolfi*<sup>(2)</sup>  
*Maria Grazia Gallo*<sup>(2)</sup> - *Daniela Furlan*<sup>(2)</sup> - *Oriana Bologna*<sup>(2)</sup> - *Benedetta Totaro*<sup>(2)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(2)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(2)</sup>

*Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Psicologia, Caserta, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica, Napoli, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Diverse evidenze in letteratura supportano l'utilità di Internet e dei sistemi di comunicazione on-line nel migliorare l'adesione al trattamento e la qualità di vita del paziente adolescente con DM1.

In aprile 2016 è stata aperta la chat-line (tramite sito web) per adolescenti con DM1 afferenti al Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni" della AOU- Università degli studi delle Campania, "Luigi Vanvitelli".

Si propone l'utilizzo di un'applicazione (app) dedicata che renda le caratteristiche della chat al passo coi tempi e più in armonia con le preferenze degli utenti.

### METODI

L'app è disponibile per sistemi operativi Android ed Apple e consente, tramite uso di connessione internet via smartphone, la ricezione di messaggi di testo e contenuti multimediali. È consentito accesso tramite login e scelta di un nickname per tutelare l'anonimato e consentire l'ingresso solo agli utenti i cui genitori hanno fornito consenso alla partecipazione.

Tutti i lunedì e venerdì sera, per la durata di 60 minuti, è previsto l'incontro con i moderatori (3 medici diabetologi pediatri, 2 psicologi, un'infermiera pediatrica, 1 nutrizionista) finalizzato alla discussione su temi di interesse per i partecipanti. L'accesso tramite app dà la possibilità agli utenti di poter partecipare alla chat anche in momenti diversi dagli incontri con i moderatori.

I contenuti dei messaggi saranno sottoposti ad analisi del test tramite il coding system di Cutrona e Suhr (1992). Gli effetti della partecipazione alla chat saranno valutati tramite analisi dei punteggi ottenuti dai partecipanti e dai non partecipanti in misure di qualità di vita (Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Type 1 Diabetes module) e carico associato alla cura del DM1 (Problem Areas in Diabetes).

### RISULTATI

Su 170 adesioni ad oggi 40 sono i membri effettivi iscritti al gruppo chat. La partecipazione è assidua (da 10 a 20 partecipanti negli incontri con i moderatori) e quotidiana.

### CONCLUSIONI

La partecipazione alla chat line si sta dimostrando un valido strumento educativo e di supporto negli adolescenti con DM1.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 133 - CASO CLINICO: SINDROME DI SANJAD SAKATI UNA NUOVA DIAGNOSI NELL'EUROPA SENZA FRONTIERE

*Alessia Sallemi*<sup>(1)</sup> - *Maurizio Pitter*<sup>(2)</sup> - *Marilena Petrella*<sup>(2)</sup> - *Giuliano Cuccarolo*<sup>(2)</sup>

*Azienda ULSS3 serenissima, Ospedale Civile "SS. Giovanni e Paolo", U.O.C. di Pediatria, Venezia, Italia*<sup>(1)</sup> - *Azienda ULSS3 serenissima, Ospedale Civile "SS. Giovanni e Paolo", U.O.C. di Pediatria, Venezia*<sup>(2)</sup>

### STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il piccolo Ziden giunge alla nostra osservazione all'età di 2 anni e 10 mesi con i seguenti parametri auxologici: altezza 70.5 cm (-6.69 SDS, Who), peso 8.6 kg (-4.10 SDS, Who). Figlio di genitori tunisini consanguinei (cugini di 2° grado) con una sorella deceduta all'età di 8 anni a seguito di episodio infettivo. Nato a termine di gestazione dopo gravidanza normodecorsa esitata in parto spontaneo. PN 2000 g. Alla nascita fu ricoverato in Patologia Neonatale per grave ipocalcemia, dovuta ad ipoparatiroidismo primario, nefrocalcinosi di III grado e ipotiroidismo congenito. A 4 settimane di vita comparsa di crisi convulsive. Dai primi mesi evidenziava ritardo psicomotorio e scarsa crescita. Clinicamente mostrava bozze frontali prominenti, palato ogivale, ipodontia, iposomia con mani e piedi piccoli, testicoli in ascensore; stadio puberale: G1, PH1, testicoli 1 cc.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sindrome Sanjad-Sakati, sindrome Kenny-Caffey, sindrome Di-George, ipoparatiroidismo familiare

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami di laboratorio preterapia mostravano: calciuria (↑), fosfaturia (↓), creatininuria (↓), paratormone (↓), calcio sierico (↓), calcio ionizzato (↓), fosforo sierico (↑), FT4 (↓), TSH (↑), IGF1 (↓); ac anti tireoglobulina, ac anti tireoperoxidasi e ac. anti recettore del TSH nella norma.

L'ecografia tiroide mostrava una tiroide in sede di dimensioni ed ecostuttura apparentemente nella norma. L'EEG mostrava assenza di anomalie parossistiche, ma eccesso delle componenti rapide.

L'età ossea effettuata all'E.C. di 4 anni e 7/12 risultava di 2 anni e 6/12.

### DIAGNOSI

Il quadro clinico è compatibile con la Sindrome di Sanjad-Sakati, un raro disordine a trasmissione autosomica recessiva diffusa soprattutto in Medio Oriente, caratterizzata da ipoparatiroidismo congenito, convulsioni, grave ritardo di crescita e dello sviluppo psicomotorio e tratti dismorfici; fu descritta per la prima volta nel 1988 ed è causata da mutazioni (delezioni, troncamenti) nel gene TBCE (chaperonina-tubulina-specifica E) che mappa sulla regione 1q42-q43. Il gene codifica per una proteina che appartiene alle chaperonine, coinvolta nella via di assemblaggio della tubulina. Il difetto può alterare il traffico cellulare, la trasduzione del segnale e/o la migrazione cellulare. Attualmente in letteratura sono descritti un centinaio di casi provenienti principalmente dal Medio Oriente e dalla penisola arabica ma in nessuno di questi viene descritta la contemporaneità di ipotiroidismo congenito come in questo caso, nota è invece la relazione con la tiroidite automimmune.

### TERAPIA

Il nostro paziente è stato trattato con alfacalcidolo, calcio gluconato (sospeso gradualmente), levotiroxina, acido valproico (attualmente sospeso). Si valuterà l'opportunità di trattamento con GH anche se nei casi trattati descritti in letteratura sembra che il vantaggio staturale ottenuto sia minimo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 134 - CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON DIABETE “EARLY ONSET” IN DUE VASTE CASISTICHE DELL’ITALIA MERIDIONALE

*O. Bologna<sup>1</sup>, D. Iafusco<sup>2</sup>, R. Roppolo<sup>3</sup>, A. Zanfardino<sup>2</sup>, M.C. Castiglione<sup>1</sup>, S. Confetto<sup>2</sup>, V. Di Pietrantonio<sup>3</sup>, D. Furlan<sup>2</sup>, A.M. Tranchida<sup>1</sup>, S. Curto<sup>2</sup>, F. Mulè<sup>1</sup>, A. Piscopo<sup>2</sup>, C. Indolfi<sup>2</sup>, I. Greco<sup>1</sup>, R. Caiazza<sup>2</sup>, A. Cocca<sup>2</sup>, L. Perrone<sup>2</sup>, F. Cardella<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro” - Università di Palermo

<sup>2</sup> Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica «G. Stoppoloni», Università degli Studi della Campania «Luigi Vanvitelli» - Napoli

<sup>3</sup> U.O.S. Diabetologia Pediatrica c/o U.O.C. Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina - Palermo

### OBIETTIVI

L’incremento di incidenza di diabete mellito tipo 1 (DMT1) negli ultimi anni ha interessato soprattutto la fascia d’età sotto i 5 anni (“Early Onset Diabetes”).

Questo studio descrive la prevalenza e le caratteristiche cliniche di questa forma di diabete in due grandi centri di diabetologia pediatrica dell’Italia Meridionale (Napoli e Palermo).

### METODI

Sono stati valutati tutti gli esordi di diabete mellito osservati dal gennaio 2012 al dicembre 2016. I dati presi in considerazione sono stati: il peso alla nascita, l’allattamento, la modalità di esordio del diabete, i valori del C-Peptide, la HbA1c, il fabbisogno insulinico alla dimissione e le patologie associate.

### RISULTATI

Nel periodo di tempo dello studio sono stati diagnosticati 208 pazienti ad esordio precoce (127 a Napoli e 81 a Palermo) che rappresentano in entrambe le casistiche il 20% del totale di bambini neodiagnosticati. La percentuale di EO è risultata essere del 20% degli esordi totali. L’esordio del diabete era più frequente nei mesi più caldi mentre il maggior numero di pazienti era nato ad ottobre. Gli esordi nel primo anno di vita presentavano un peso alla nascita significativamente inferiore rispetto a quelli delle età successive ( $p=0,019$ ). Nelle due casistiche esaminate l’EO è caratterizzato da una modalità di esordio più grave rispetto ad altre età, un più rapido processo di distruzione delle Beta cellule residue con ridotto o assente periodo di remissione parziale. Molto interessante il dato sulla prevalenza di celiachia che in questo gruppo di pazienti risulta essere del 14%, ben superiore al 6% descritto nelle stesse casistiche ma in altre età.

### CONCLUSIONI

Il diabete ad esordio precoce, presenta caratteristiche cliniche e metaboliche proprie, non sempre sovrapponibili a quelle proprie di altre età.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 135 - LA SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA MEDIANTE CATETERE SOTTOCUTANEO IN UN CAMPIONE DI BAMBINI CON DIABETE MELLITO TIPO 1: EFFETTI SU QUALITÀ DI VITA, CARICO DELLA MALATTIA E CONTROLLO METABOLICO

*Antonietta Chianese*

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Psicologia, Caserta, Italia*

### OBIETTIVI

Negli individui affetti da diabete tipo 1 le iniezioni quotidiane di insulina si associano spesso a disagio, stress e limitazioni nell'attività fisica e sociale. La somministrazione di insulina tramite porta per iniezioni è una modalità alternativa di trattamento del diabete tipo 1 che consente al paziente di ricevere le iniezioni quotidiane senza il bisogno di una puntura per ogni dose somministrata (l'applicazione della porta dura fino a 72 ore). Lo scopo del presente studio è stato valutare gli effetti psicologici associati all'utilizzo della porta per somministrazione sottocutanea di insulina.

### METODI

A 46 pazienti (1 -14 anni) affetti da diabete tipo 1 e relativi caregivers è stato chiesto di completare questionari volti a misurare la qualità di vita nel paziente e nel genitore (Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Type 1 Diabetes module, child e parent proxy-report), il carico associato alla cura del diabete (Problem Areas in Diabetes parent revised version), il benessere e la soddisfazione del trattamento (Well-being and Satisfaction of Caregivers of Children with Diabetes Questionnaire) percepiti dal caregiver. I questionari sono stati somministrati con l'assistenza dello psicologo al momento dell'applicazione della porta, dopo 3 e 6 mesi. Sono stati raccolti i dati demografici e clinici di rilievo.

### RISULTATI

25 diadi paziente/caregiver hanno completato lo studio. Dall'analisi della varianza a misure ripetute è emerso, dopo sei mesi di trattamento, un miglioramento significativo della qualità di vita del paziente ( $p=.014$ ) e del carico percepito dal caregiver nella cura del diabete ( $p=.025$ ). Miglioramenti significativi hanno riguardato il benessere psicosociale e la soddisfazione del caregiver nei confronti della cura dopo soli tre mesi di trattamento ( $p=.001$ ). La media dei valori di emoglobina glicosilata è rimasta invariata.

### CONCLUSIONI

I risultati del presente studio suggeriscono che l'uso della porta per la somministrazione di insulina si associa a miglioramenti di alcuni aspetti della qualità di vita nel paziente con diabete tipo 1 e ad una riduzione dello stress e dei disagi percepiti dal caregiver nella gestione quotidiana della malattia.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 136 - DOSE DI SOMATROPINA RICOMBINANTE NELLA SINDROME DI PRADER-WILLI: STUDIO MULTICENTRICO TRASVERSALE

Viviana Valeria Palmieri <sup>(1)</sup> - Antonella Lonero <sup>(1)</sup> - Sarah Bocchini <sup>(2)</sup> - Annalisa Calcagno <sup>(3)</sup> - Domenico Corica <sup>(4)</sup>  
Silvio Ferraris <sup>(5)</sup> - Danilo Fintini <sup>(6)</sup> - Adriana Franzese <sup>(7)</sup> - Lorenzo Iughetti <sup>(8)</sup> - Rosanna Lia <sup>(9)</sup> - Francesca Macchi <sup>(10)</sup>  
Patrizia Matarazzo <sup>(11)</sup> - Sara Osimani <sup>(12)</sup> - Maria Chiara Pellegrin <sup>(13)</sup> - Letizia Ragusa <sup>(14)</sup> - Irene Rutigliano <sup>(15)</sup>  
Michele Sacco <sup>(15)</sup> - Alessandro Salvatori <sup>(16)</sup> - Emanuela Scarano <sup>(17)</sup> - Stefano Stagi <sup>(18)</sup> - Gianluca Tornese <sup>(19)</sup>  
Giuliana Trifirò <sup>(20)</sup> - Malgorzata Gabriela Wasniewska <sup>(21)</sup> - Alessio Convertino <sup>(6)</sup> - Antonino Crinò <sup>(6)</sup> - Maurizio Delvecchio <sup>(22)</sup>

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari, Bari, <sup>(1)</sup> - Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, <sup>(2)</sup> - U.O. Pediatria, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, <sup>(3)</sup> - Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Messina, Messina, <sup>(4)</sup> - S.C.D.U. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, <sup>(5)</sup> - Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune, Ospedale Bambino Gesù, Roma, <sup>(6)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli, <sup>(7)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, <sup>(8)</sup> - U.O. Pediatria, Ospedale di Locri, Locri, <sup>(9)</sup> - U.O. Pediatria, Università degli studi dell'Insubria, Varese, <sup>(10)</sup> - S.C.D.U. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, <sup>(11)</sup> - U.O. Pediatria, Endocrinologia Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Milano, <sup>(12)</sup> - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste, Trieste, <sup>(13)</sup> - U.O.C. di Pediatria e Genetica Medica, I.R.C.C.S. Oasi Maria SS, Troina, <sup>(14)</sup> - U.O.C. Pediatria, I.R.C.C.S. Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, <sup>(15)</sup> - U.O. Pediatria, Università degli Studi dell'Insubria, Varese, <sup>(16)</sup> - U.O. Pediatria, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna, <sup>(17)</sup> - Reparto di Auxo-Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, <sup>(18)</sup> - U.O. Pediatria, I.R.C.C.S. Burlo Garofalo, Trieste, <sup>(19)</sup> - U.O. Pediatria, Ospedale di Rho, Rho, <sup>(20)</sup> - U.O. Pediatria, Università degli Studi di Messina, Messina, <sup>(21)</sup> - U.O.C. Pediatria "B. Trambusti", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, <sup>(22)</sup>

### OBIETTIVI

La dose di somatropina ricombinante (rhGH) consigliata per pazienti pediatrici con sindrome di Prader-Willi (PWS) è 1 mg/mq/die (circa 35 mcg/kg/die) secondo le linee guida internazionali, 10-30 mcg/kg/die secondo quelle italiane. Abbiamo voluto valutare il range terapeutico ottimale al fine di mantenere l'IGF1 nella norma in un'ampia coorte di pazienti pediatrici.

### SOGGETTI E METODI

Criteri di inclusione: età >1 anno, in trattamento con rhGH da almeno 6 mesi; criteri di esclusione: <6 somministrazioni/settimana, compliance terapeutica < 90%, auxopatie. Soggetti: 208 pazienti PWS (101 F), delezione 44.6%, disomia uniparentale (UPD) 49%; test di metilazione positivo 6.4%. Età inizio terapia: 3.1 ± 2.9 anni. Al reclutamento: età 8.1 ± 4.1 anni, altezza -0.94 ± 1.20 SDS, BMI 0.67 ± 1.19 SDS.

### RISULTATI

Dose di rhGH: 0.62 ± 0.21 mg/mq/die (21.4 ± 7.7 mcg/kg/die). IGF1 >2 SDS nel 27.3% dei pazienti, nella norma nel 72.7%. Nessuna differenza statisticamente significativa tra pazienti con IGF1 >2 SDS e pazienti con IGF1 nella norma per: altezza, BMI, dose rhGH/die, età inizio terapia, età al reclutamento, velocità di crescita annuale. L'IGF1 pre-terapia è stata dosata in 108 pazienti, risultando <-2 SDS in 62 e normale in 46 pazienti. I pazienti con IGF1 pre-terapia <-2 SDS rispetto ai pazienti con IGF1 pre-terapia nella norma non hanno mostrato differenza nella dose di rhGH, ma hanno mostrato al reclutamento, valori di IGF1 nella norma con maggiore frequenza (vedi tabella).

IGF1 pre-terapia	IGF1 al reclutamento		p
	nella norma	>2 SDS	
<-2 SDS	50 (80.6%)	12 (19.4%)	0.007
nella norma	26 (56.5%)	20 (43.5%)	

### CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che con dosi di rhGH inferiori a quanto consigliato dalle linee guida internazionali, un quarto dei pazienti presenta IGF1 superiori al limite. I pazienti con IGF1 superiori alla norma non erano trattati con dosi maggiori rispetto ai pazienti con IGF1 a target, né presentavano VCS ed altezza maggiori. Il valore di IGF1 pre-terapia, suggestivo della riserva di somatropina, ha mostrato un'associazione con l'IGF1 al reclutamento. Questi dati supportano le linee guida italiane nell'indicare per questi pazienti dosi di rhGH inferiori rispetto alle linee guida internazionali, al fine di mantenere l'IGF1 nella norma.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 137 - PREVALENZA DELLA COPERTURA VACCINALE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1 (DM1)

Giuseppe D'annunzio <sup>(1)</sup> - Angela Pistorio <sup>(2)</sup> - Nicola Minuto <sup>(1)</sup> - Dunia Battolla <sup>(1)</sup> - Mohamad Maghnie <sup>(1)</sup>

Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Riferimento di Diabetologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova, - <sup>(1)</sup> - UOSD Epidemiologia Biostatistica e Comitati, Istituto Giannina Gaslini, Genova, - <sup>(2)</sup>

Il DM1 adeguatamente compensato non aumenta il rischio di malattie infettive, ma lo stress metabolico di una infezione può alterare l'equilibrio glicemico. Nei giovani con DM1 è documentata una efficace risposta, immediata e a lungo termine, verso numerosi vaccini, ma nonostante le raccomandazioni la copertura vaccinale sembra ancora insufficiente. Obiettivo principale dello studio è stato definire la prevalenza della copertura vaccinale per DTP, POL, HBV, HIB, MPR, PNEC, MENc, VAR, FLU in bambini e adolescenti con DM1. Obiettivi secondari sono stati correlare la frequenza della copertura vaccinale con compenso metabolico (Hb1Ac), presenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia background, nefropatia), di patologie autoimmuni associate (celiachia, tiroiditi), status socio-economico delle famiglie. Abbiamo valutato il libretto vaccinale in 141 pazienti e sottoposto un questionario a risposte multiple da compilare durante intervista telefonica. Abbiamo ricevuto un feed back positivo dai familiari di 113 pazienti con DM1 (52 f e 61 m) di età 1-18 anni, nati tra 1998 e 2015.

	DTP	POL	HBV	HIB	MPR	PNEC	MENC	VAR	FLU
<u>Completo</u>	99,1%	99,1%	100%	99,1%	78,8%	52,2%	63,7%	11,5%	38,0%
<u>Non completo</u>	0,9%	0,9%	-	-	17,7%	6,2%	-	3,5%	-
<u>Non eseguito</u>	-	-	-	0,9%	3,5%	41,6%	36,7%	85,0%	62,0%

Sono state indagate le motivazioni dell'incompleta/mancata adesione, con i seguenti risultati: non sapere fosse indicato (20% per meningococco C e influenza), disinformazione (28% per meningococco C e pneumococco), timore (20% per morbillo parotite rosolia, 30% per meningococco C, 40% per influenza), malattia già avuta (70% per varicella), convinzione di scarsa efficacia del vaccino/opportuno contrarre la malattia (20% per influenza). Nessuna correlazione significativa è stata osservata fra la copertura vaccinale e il grado di compenso metabolico, la presenza di segni subclinici di complicanze microangiopatiche e di patologie autoimmuni. Maggiore era il livello culturale dei genitori minore era la copertura vaccinale per morbillo-parotite e rosolia, meningococco C e pneumococco. Pur con le limitazioni della analisi retrospettiva e di raccolta dati mediante intervista telefonica, abbiamo evidenziato che, nonostante la documentata e persistente immunità acquisita ai vaccini nei pazienti con DM1, la frequenza della copertura è inferiore alle raccomandazioni, soprattutto per le vaccinazioni facoltative. L'incompleta adesione è nota in pazienti con DM1, HIV, Sindrome di Down, fibrosi cistica e patologie neurologiche, ma anche nella popolazione generale. È necessario rafforzare l'adesione vaccinale sia verso le vaccinazioni obbligatorie che le facoltative, già universalmente raccomandate.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 138 - DIABETE MODY-2 IN ADOLESCENTE CON INSULINO-RESISTENZA

*Roberta Caiazzo*<sup>(1)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(1)</sup> - *Santino Confetto*<sup>(1)</sup> - *Angela Zanfardino*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Cocca*<sup>(1)</sup>  
*Oriana Bologna*<sup>(2)</sup> - *Linda Sessa*<sup>(1)</sup> - *Salvatore Napodano*<sup>(1)</sup> - *Nadia Tinto*<sup>(3)</sup> - *Fernanda Iafusco*<sup>(3)</sup>  
*Paola De Sanctis*<sup>(3)</sup> - *Alessia Piscopo*<sup>(1)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(1)</sup>

*Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale G. di Cristina - Palermo, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup> - *CEINGE Biotecnologie Avanzate, Università Federico II, Napoli, Italia*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Adolescente obesa di 12 anni, giunta presso il nostro Centro per iperglicemia (glicemia a digiuno >100 mg / dl e >140 mg / dl dopo i pasti).

Storia familiare di DM nel ramo materno.

Nata a 38 settimane 2.200 Kg (3°pc)

Durante la gravidanza, alla madre era stato diagnosticato il diabete e trattato con insulina dalla 17<sup>a</sup> settimana.

Attualmente la madre (BMI: 29) viene trattata con metformina, HbA1c tra 6 -6,5 (42-48 mmol / mol).

**Esame obiettivo:** Altezza 157,5 cm (75 ° pc); Peso 80,1 Kg (> 97 ° cp); Over weight > 48,3%; BMI 32,3 (> 97 ° pc); rapporto vita altezza > 0,60, B.P 112/62 mmHg; FR 109 bpm; fase PH3 pubertal + B3 +; Acanthosis Nigricans sul collo e ascelle.

Si applica il questionario "7-iF" per il MODY-2 e la paziente presentava 6/7 criteri positivi (ad eccezione dell'obesità).

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

DMT2, DMT1 MODY 2

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Autoanticorpi IA2, GAD, IAA e ZnT8 negativi. OGTT: T0 128 mg/dl, T120 148 mg/dl, HbA1c 6,5% (48 mmoli/moli.) c-peptide 3,5 ng/ml, insulina basale 18 uU/ml HOMAr 5,5 (>97° pc).

Ormoni tiroidei e autoanticorpi, profilo lipidico, assetto marziale, Eco Addome, nella norma.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Diagnosi differenziale tra MODY-2 e Diabete Tipo 2. Si effettua test genetico dove si evince una microdelezione dell'esone 10 del gene glucocinasi, responsabile GCK-MODY. Il MODY-2 in genere ha un fenotipo magro mentre la nostra paziente era obesa e mostrava insulinoresistenza (HOMA elevato e c-peptide >1ng/ml). Essere nata piccola per l'età gestazionale a causa del trattamento insulinico materno potrebbe aver comportato il sovrapporsi dell'insulinoresistenza e la comparsa di una forma mista di diabete: MODY-2/Tipo 2.

Terapia: dieta ipocalorica bilanciata ed esercizio fisico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 139 - ANALISI DEI MEDIATORI CIRCOLANTI DI RIMODELLAMENTO OSSEO NELLA SINDROME DI PRADER-WILLI

*Maria Felicia Faienza*<sup>(1)</sup> - *Graziano Grugni*<sup>(2)</sup> - *Laura Piacente*<sup>(1)</sup> - *Maurizio Delvecchio*<sup>(1)</sup> - *Maria Grano*<sup>(3)</sup>  
*Gabriele D'amato*<sup>(4)</sup> - *Laforgia Donato*<sup>(5)</sup> - *Crinò Antonino*<sup>(6)</sup> - *Giacomina Brunetti*<sup>(7)</sup>

*Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Pediatria, Bari, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Istituto Auxologico Italiano, Verbania, Divisione di Auxologia, Istituto Auxologico Italiano, Verbania, Verbania, Italia*<sup>(2)</sup> - *Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Emergenza e Trapianto d'Organi, Bari, Italia*<sup>(3)</sup> - *Ospedale Di Venere, Bari, Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Bari, Italia*<sup>(4)</sup> - *Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Pediatria, Bari, Italia*<sup>(5)</sup> - *Unità di Malattie Endocrine Autoimmuni, Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(6)</sup> - *Università degli Studi di Bari "A. Moro", Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Sezione di Anatomia e Istologia Umana, Bari, Italia*<sup>(7)</sup>

### OBIETTIVI

Testare l'ipotesi che i livelli sierici di mediatori di rimodellamento osseo possano essere alterati nella Sindrome di Prader-Willi (PWS).

### METODI

Abbiamo analizzato i livelli sierici di RANKL, OPG, sclerostina, DKK-1 e marcatori di metabolismo osseo in 12 bambini con PWS (7.8 ± 4.3 anni), 14 PWS adulti (29.5 ± 7.2 anni) e 31 controlli. Sono stati misurati parametri di densità minerale ossea.

### RISULTATI

La misurazione della densità minerale ossea a livello del tratto lombare è risultata ridotta nei bambini con PWS (P<0.01), raggiungendo livelli di osteopenia nei PWS adulti. Nei soggetti con PWS abbiamo riscontrato livelli di 25(OH)-Vitamina D più bassi rispetto ai controlli (P<0.001). L'osteocalcina è risultata aumentata nei bambini con PWS ma ridotta negli adulti rispetto ai controlli (P<0.005 e P<0.01, rispettivamente). I livelli di RANKL sono risultati più elevati sia nei bambini che negli adulti con PWS rispetto ai controlli (P<0.004), mentre i livelli di OPG sono risultati significativamente ridotti (P<0.004 e P<0.006, rispettivamente). I livelli di sclerostina sono risultati aumentati nei bambini con PWS (P<0.04) ma ridotti nei PWS adulti rispetto ai controlli (P<0.01). I livelli di DKK-1 non hanno mostrato variazioni significative nei pazienti rispetto ai controlli. Nei soggetti con PWS RANKL, OPG e sclerostina correlavano significativamente con parametri metabolici e strumentali. Inoltre, correggendo per età, l'analisi di regressione lineare multipla ha dimostrato che nei bambini con PWS i più importanti predittori dei livelli sierici di RANKL, OPG e sclerostina sono la densità minerale ossea e la osteocalcina, mentre nei PWS adulti sono il GH e la terapia sostitutiva con ormoni sessuali.

### CONCLUSIONI

Abbiamo dimostrato il coinvolgimento di RANKL, OPG e sclerostina nell'alterato turnover osseo dei soggetti con PWS suggerendo che queste molecole sono marcatori di patologia ossea e potenziali nuovi targets farmacologici per migliorare la mineralizzazione ossea nei soggetti con PWS.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 142 - CASO CLINICO: DIAGNOSI E MANAGEMENT DI UN IPOPITUITARISMO MULTIPLO CONGENITO DOVUTO A MUTAZIONE MISSENSO DE NOVO Q167K DEL GENE POU1F1 IN ETEROZIGOSI

*Chiara Petrolini*

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze*

L'ipopituitarismo multiplo congenito è una rara condizione clinica con incidenza di circa 1 caso su 8000 nati. Essa è determinata da mutazioni nei fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo e nella funzione dell'ipofisi, fra i quali POU1F1 presenta un'incidenza compresa fra il 3,8% ed il 7,7% [1,2].

Presentiamo il caso di una lattante di 8 mesi giunta al nostro Ospedale per episodi di iporeattività, ipotonia e pallore cutaneo a digiuno. Richiamata allo screening per ipotiroidismo congenito aveva intrapreso terapia sostitutiva con L-tiroxina ed aveva effettuato un'ecografia tiroidea che mostrava una ghiandola normale per sede e dimensioni non captante alla scintigrafia. Pur presentando uno sviluppo psico-motorio adeguato per l'età la bambina presentava uno scarso accrescimento staturo-ponderale, dismorfismi craniofacciali (bozze frontali prominenti, ipoplasia del massiccio facciale, narici antiverse), sproporzione dei segmenti corporei. L'età ossea era ritardata e gli esami ematici mostravano ipoglicemie non chetotiche ripetute associate al digiuno. I livelli di insulina nella norma escludevano un'ipoglicemia iperinsulinemica, mentre si riscontravano livelli inferiori alla norma per età di IGF-1, IGFBP-3 e PRL. La curva da stimolo con TRH mostrava un quadro compatibile con ipotiroidismo secondario, mentre le curve da stimolo con arginina, clonidina e GHRH confermavano un picco di GH indosabile, per cui veniva intrapresa terapia sostitutiva con GH con raggiungimento del benessere clinico e dell'euglicemia. La RMN cranio encefalo con mdc mostrava un'ipofisi in sede di dimensioni ai limiti inferiori della norma. Alle indagini genetiche veniva riscontrata una mutazione missenso denovo Q167K in eterozigosi del gene POU1F1[3], in grado di determinare con meccanismo dominante negativo un deficit di sintesi di GH, PRL, TSH. Nel corso del follow up presso l'Endocrinologia del nostro Ospedale la bambina ha presentato una pubertà precoce che ha reso necessario trattamento con analoghi del GnRH, oltre a presentare anche una insufficienza surrenalica secondaria che ha reso necessario introdurre terapia con idrocortisone. Grazie a una diagnosi precoce, a periodici controlli auxoendocrinologici, ematochimici ed alla terapia sostitutiva la paziente ha raggiunto ai 16 anni un'altezza definitiva di 157,7 cm (-0,75DS) all'interno del suo bersaglio genetico ed una densitometria ossea agli ultrasuoni nella norma per età.

[1] Haim-Pinhas H., Kauli R., Lilos P., Laron Z., Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies, *Growth Horm IGF Res* 2016;27:46-52

[2] Turton J.P., Strom M., Langham S., Dattani M.T., Le Tissier P., Two novel mutations in the POU1F1 gene generate null alleles through different mechanisms leading to combined pituitary hormone deficiency, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:387-93

[3] Malvagia S., Poggi G.M., Pasquini E., Donati M.A., Pela I. et al, The de novo Q167K mutation in the POU1F1 gene leads to combined pituitary hormone deficiency in an Italian Patient, *Pediatr Res.* 2003;54:635-40

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 143 - LA CIRCONFERENZA COLLO: UN NUOVO STRUMENTO PER LA DIAGNOSI DI OBESITÀ E PER L'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE SUE COMPLICANZE IN ETÀ PEDIATRICA?

*Salvatore Guercio Nuzio*<sup>(1)</sup> - *Eleonora Ardia*<sup>(1)</sup> - *Maria Gabriella Carbone*<sup>(1)</sup> - *Giancarlo Cimino*<sup>(1)</sup> - *Paola Coccorullo*<sup>(1)</sup>  
*Francesco Di Masi*<sup>(1)</sup> - *Claudio D'isanto*<sup>(2)</sup> - *Manuela Grimaldi*<sup>(1)</sup> - *Livio D'isanto*<sup>(1)</sup>

*ASL Salerno, PO di Battipaglia - UO di Pediatria, Battipaglia, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Medicina Sperimentale, Napoli, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

L'obesità pediatrica (OP) se non adeguatamente identificata e affrontata, conduce a patologie croniche di rilievo in età adulta. I metodi di rilevazione antropometrica per la valutazione dell'OP presentano limiti ben descritti in letteratura. Uno degli indici recentemente proposti per meglio individuare e valutare l'OP è la circonferenza collo (CC). Abbiamo verificato la relazione esistente fra CC, body mass index (BMI), circonferenza vita (CV) e alcuni parametri laboratoristici, con lo scopo di definire la validità della CC come strumento di screening dell'OP e delle sue complicanze epato-cardio-metaboliche (ECM).

### METODI

È stato realizzato uno studio trasversale al quale hanno aderito 28 bambini (16M, 12F, età 5-16 anni) con obesità conclamata (BMI z-score  $2,44 \pm 0,35$ ) valutati presso l'ambulatorio/DH di endocrinologia pediatrica della UO di Pediatria - PO di Battipaglia - ASL Salerno. Tutti hanno praticato: misurazione di peso, altezza, CV, CC, pressione arteriosa [sistolica (PAS) e diastolica (PAD)]; determinazione laboratoristica di glicemia, insulinemia, ALT, AST, gammaGT, Colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi, VES, PCR; ecografia epatica per valutazione dell'eventuale grado di steatosi. Sono stati determinati a seguire i seguenti rapporti: BMI, Homa index, rapporto CC/CV. Il coefficiente di correlazione di Spearman è stato calcolato tra CC, CV, BMI e i valori laboratoristici individuati.

### RISULTATI

I 28 pazienti presentano una CC sempre superiore al 95° percentile per sesso ed età (cut off: 30.5 – 46.5 cm) con valori medi  $35.97 \pm 4.2$  cm. La CC risulta essere significativamente correlata con BMI ( $R = 0.66832$ ,  $P = 0.0001$ ) e circonferenza vita ( $R = 0.69944$ ,  $P = 0.00005$ ). Significativa anche la correlazione fra CC e valori di acido urico ematico ( $R = 0.53685$ ,  $P = 0.04777$ ) che risulta elevato nel 30% del campione studiato. Nessuna correlazione statisticamente significativa ( $p > 0.05$ ) fra CC e indici infiammatori, transaminasi, HOMA index, profilo lipidico, PAS/PAD, steatosi epatica.

### CONCLUSIONI

Nonostante il campione esiguo di pazienti esaminati, lo studio dimostra che la CC potrebbe essere utilizzata con buona affidabilità, in alternativa al BMI e alla CV, per identificare l'OP e i fattori di rischio ECM ad essa correlati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 144 - L'EPIDEMIA DI OBESITA' PEDIATRICA IN CAMPANIA: L'ESPERIENZA DEL PRESIDIO OSPEDALIERO DI BATTIPAGLIA - ASL SALERNO

*Salvatore Guercio Nuzio*<sup>(1)</sup> - *Eleonora Ardia*<sup>(1)</sup> - *Maria Gabriella Carbone*<sup>(1)</sup> - *Giancarlo Cimino*<sup>(1)</sup> - *Paola Coccorullo*<sup>(1)</sup>  
*Francesco Di Masi*<sup>(1)</sup> - *Claudio D'isanto*<sup>(2)</sup> - *Manuela Grimaldi*<sup>(1)</sup> - *Livio D'isanto*<sup>(1)</sup>

*ASL Salerno, PO di Battipaglia - UO di Pediatria, Battipaglia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi della Campania, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Napoli*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Secondo i più recenti report del Ministero della Salute, la prevalenza di sovrappeso e obesità pediatrica (OP) supera il 40% in alcune regioni del centro-sud Italia, fra cui la Campania. Descriviamo l'esperienza dell'UO di Pediatria del Presidio Ospedaliero di Battipaglia, sita in provincia di Salerno, che ha attivo dal giugno 2016 un ambulatorio e DH per la diagnosi e la gestione dell'OP.

### METODI

Sono stati arruolati tutti i pazienti pervenuti in ambulatorio da giugno 2016 a marzo 2017. Essi hanno praticato: misurazione di peso, altezza, circonferenza vita (CV), circonferenza collo (CC), pressione arteriosa [sistolica (PAS) e diastolica (PAD)]; determinazione laboratoristica di glicemia, insulinemia, alanina-aminotransferasi (ALT), aspartato-aminotransferasi (AST), gammaGT, Colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi, VES, PCR; ecografia epatica per valutazione dell'eventuale grado di steatosi. Sono stati determinati a seguire i seguenti rapporti: BMI, Homa index, rapporto CC/CV.

### RISULTATI

In 9 mesi di attività sono giunti alla nostra osservazione 34 bambini [(20M, 14F);(età 10,50 ±2,96)]. Tutti risultano francamente obesi (BMI z-score 2,81 ± 0,28), il 60% dei quali già con segni clinici (acanthosis nigricans) e laboratoristici (HOMA index medio: 3,94 ±1,79) di insulino-resistenza. Nei medesimi pazienti è presente una CV ben superiore al 97° percentile per sesso ed età (+18 cm ± 2,54) con un rapporto CV/CC > 0,38 (0,40 ± 0,01) nel 32% del campione. I valori di PAS risultano tutti superiori al 97° percentile per sesso ed età (PAS media: 128 ±13,62). Il 28% della popolazione manifesta infine un incremento dei valori di ALT (48 U/l ± 9,47 con VN< 30), nella metà dei casi associato a riscontro ecografico di steatosi epatica lieve/moderata.

### CONCLUSIONI

In alcune realtà italiane, come la provincia di Salerno, l'OP è radicata e assume le caratteristiche di una vera epidemia. Già in età scolare, è possibile osservare segni clinici e laboratoristici di potenziali complicanze a breve e lungo termine (diabete mellito tipo 2, OSAS, ipertensione sistolica, steatosi epatica). Appare sempre più urgente intervenire potenziando attività assistenziali dedicate e promuovendo programmi di prevenzione primaria sin dall'età prescolare, atti a modificare gli stili di vita dei bambini e delle proprie famiglie.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 148 - CASE REPORT: SINDROME DI PEARSON E DIABETE NEONATALE, EFFICACIA DELLA TERAPIA CON MICROINFUSORE ABBINATA A MONITORAGGIO GLICEMICO CONTINUO

*Francesca Olivieri*<sup>(1)</sup> - *Claudia Piona*<sup>(1)</sup> - *Elisa Tadiotto*<sup>(2)</sup> - *Evelina Maines*<sup>(3)</sup> - *Elena Fornari*<sup>(1)</sup> - *Andrea Bordugo*<sup>(3)</sup>  
*Daniela Degani*<sup>(2)</sup> - *Marco Marigliano*<sup>(1)</sup> - *Claudio Maffeis*<sup>(1)</sup>

*U.O.C di Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia*<sup>(1)</sup> - *Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia*<sup>(2)</sup> - *Centro regionale per lo Screening, la Diagnosi e la Terapia delle Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Verona, Italia*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Presentiamo il caso di una bambina nata a termine da gravidanza normodecorsa, genitori non consanguinei in buono stato di salute. Nei primi giorni di vita viene riscontrata anemia (emoglobina 9,8 g/dL) normocitica, normocromica, trasfusione dipendente con neutropenia, per cui vengono eseguiti ulteriori esami ematochimici e biopsia midollare, risultati nella norma.

All'età di 2 mesi viene riscontrata iperglicemia (glicemia 270 mg/dL) con glicosuria, emoglobina glicata (HbA1c) 7,1% e lieve iperlattacidemia, in assenza di chetonuria e chetoacidosi.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Diabete Mellito di tipo 1, diabete neonatale, forme genetiche ed altre forme non autoimmuni di diabete, in particolare le malattie mitocondriali.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Nella norma insulinemia e C-Peptide con negatività degli auto-anticorpi correlati a diabete di tipo 1. Negativa la ricerca di mutazioni nei geni KCNJ11 e ABCC8.

Il dosaggio degli acidi organici plasmatici e urinari ha evidenziato valori patologici di acido lattico, acido fumarico e ossalico con lieve aminoaciduria.

### DIAGNOSI E TERAPIA

Sulla base dell'associazione di anemia refrattaria, insufficienza pancreatica e del profilo patologico degli acidi organici è stato posto il sospetto di Sindrome di Pearson, la cui diagnosi è stata confermata dalla presenza di delezioni a livello del DNA mitocondriale.

È stata effettuata terapia con coenzima-Q, riboflavina e cartinitina per il quadro metabolico di base. È stata avviata terapia insulinica con glargine per la gestione delle iperglicemie.

La difficoltà nella gestione dell'alimentazione e della terapia insulinica, la variabilità glicemica con frequenti controlli della glicemia capillare, non hanno permesso di ottenere un soddisfacente controllo glicometabolico. Per questi motivi è stato applicato un monitoraggio glicemico continuo e successivamente è stata avviata terapia con microinfusore. Si è verificato un progressivo miglioramento della HbA1c (da 9,7% a 7,2% dopo 6 mesi) con riduzione delle ipoglicemie dal 9% al 3% e aumento del tempo in target (?) e conseguente miglioramento della qualità di vita della piccola paziente e dei genitori.

La scelta terapeutica con microinfusore in associazione con monitoraggio glicemico in continuo, adeguatamente supportata da un team multidisciplinare, si è dimostrata sicura ed efficace per la gestione di questa rara forma di diabete permettendo un miglioramento del controllo glicometabolico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 149 - ATTIVITÀ FISICA, DIETA E FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UNA POPOLAZIONE DI ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1

*Claudia Piona - Francesca Olivieri - Veronica Chini - Elena Fornari - Anita Morandi - Alberto Sabbion - Marco Marigliano  
Claudio Maffeis*

*U.O.C di Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia*

### OBIETTIVI

Valutare il grado di associazione tra livello di attività fisica, dieta e fattori di rischio cardiovascolare nell'adolescente con diabete mellito di tipo 1 (DMT1).

### METODI

65 soggetti (32F/33M), età  $13,0 \pm 2,8$  anni, affetti da DMT1. Di ogni paziente sono stati misurati: parametri antropometrici (peso, altezza, circonferenza vita/addome/fianchi, composizione corporea e pressione arteriosa) e biochimici (HbA1c, profilo lipidico), apporti energetici e di nutrienti (diario alimentare) e livello di attività fisica (SenseWear Armband SWA).

### RISULTATI

Il rapporto trigliceridi/colesterolo HDL (TG/HDL), noto fattore di rischio cardiovascolare, è risultato associato alla massa grassa (FM%:  $r=0,273$ ;  $p=0,028$ ), al rapporto lipidi/carboidrati (LIP/CHO) della dieta ( $r=0,258$ ;  $p=0,038$ ), alla durata dell'attività/fisica (ATT min/day:  $r= -0,285$ ;  $p=0,022$ ) e all'intensità dell'attività espressa come multiplo della spesa energetica (METs medi) ( $r= -0,283$ ;  $p=0,022$ ).

L'analisi di regressione multipla (stepdown) ha evidenziato che la variabilità interindividuale del rapporto TG/HDL era spiegata per un 15,2% dal livello di attività fisica (ATTmin/day) e dalla composizione della dieta (LIP/CHO) ( $R^2=0.152$ ;  $p<0.05$ ). L'adiposità corporea è stata automaticamente esclusa dal modello finale.

### CONCLUSIONI

Il rischio cardiovascolare, stimato dal rapporto TG/HDL, diminuisce con l'aumentare del tempo trascorso praticando attività motoria e, in modo indipendente, con una riduzione del rapporto lipidi/carboidrati nella dieta. Questi risultati sostengono l'importanza sia dell'esercizio fisico che di una dieta bilanciata negli adolescenti con DMT1, quali fattori di prevenzione per lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 150 - STUDIO DEI FATTORI PREDISPONENTI L'ESORDIO CLINICO DEL DIABETE TIPO 1 (T1DM) NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA E IMMIGRATA

Ivana Rabbone <sup>(1)</sup> - Deborah Traversi <sup>(2)</sup> - Maria Giovanna Ignaccolo <sup>(1)</sup> - Giulia Carletto <sup>(2)</sup> - Irene Racca <sup>(2)</sup> - Camilla Vallini <sup>(1)</sup>  
Davide Tinti <sup>(1)</sup> - Violetta Andriolo <sup>(2)</sup> - Francesco Cadario <sup>(3)</sup> - Silvia Savastio <sup>(3)</sup> - Roberta Siliquini <sup>(2)</sup> - Franco Cerutti <sup>(2)</sup>

S.S.D Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia <sup>(1)</sup>  
Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia <sup>(2)</sup> - Endocrinologia Pediatrica, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara, Italia <sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

In Piemonte è in corso uno studio osservazionale multicentrico che include bambini affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1) e sani, italiani e immigrati con lo scopo di valutare il ruolo dell'alterazione del microbiota umano come fattore predisponente l'insorgenza di DMT1.

### METODI

Tra gennaio e giugno 2016 sono stati reclutati 26 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni, 13 affetti da DMT1 e 13 sani. I dati raccolti includono valutazioni sulla composizione del microbiota intestinale e, per i bambini affetti, indicatori sull'accesso all'assistenza sanitaria, parametri clinici all'esordio e determinazione della vitamina D.

### RISULTATI

I dati preliminari forniscono alcune prime interessanti evidenze. I due gruppi sono comparabili per età, altezza, sesso e BMI. Dall'analisi delle feci è emerso che il microbiota intestinale di tutti i soggetti è prevalentemente composto da Firmicutes e Bacteroidetes, seguiti da Proteobacteria e Actinobacteria. Nei bambini con DMT1 abbiamo riscontrato aumento della prevalenza di due generi di Bacteroidetes, *Bacteroides clarus* (92,3 vs 23,1%) e *Alistipes obesi* (76,9% vs 30,8%), maggiore frequenza di *Bifidobacterium longum* (Actinobacteria; 30,8% vs 15,4%) e diminuzione della prevalenza di *Bacteroides vulgatus* (61,5% vs 92,3%), *Bacteroides oleiciplenus* (30,8% vs 76,9%), *Bacteroides coprophilus* (23,1% vs 46,2%), *Bacteroides dorei* (0% vs 61,5%) e di alcuni Firmicutes. *Methanobrevibacter smithii* è presente in alte concentrazioni solo in alcuni pazienti che presentano una composizione del microbiota simile (Pearson similarity >75%); l'analisi per cluster indica una marcata separazione tra casi e controlli, sebbene con profili eterogenei. L'indice di diversità di Simpson assume valori differenti tra casi e controlli (0.067 vs 0.078, T-test p<0.05). *Akkermansia muciniphila* diminuisce con l'aumentare dell'età (Spearman's rho = -0.536 p<0.01) ed è presente in maggiore concentrazione nei maschi (3.84 vs 4.03 Log gene copies/g stool, T-test p<0.01).

### CONCLUSIONI

Lo studio prevede un follow-up per i soggetti affetti sino al 2018, quando sarà possibile valutare se sussiste un valore predittivo significativo per gli indicatori calcolati. Attualmente i risultati ottenuti farebbe pensare al *M. smithii* come potenziale bio-indicatore di predisposizione al T1DM.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 151 - LETTERA AD... A-MICRO. UN LABORATORIO DI AUTOBIOGRAFIA NARRATIVA PER BAMBINI/ADO- LESCENTI CON DMI IN TERAPIA CON SAP E LORO GENITORI

Marcella Vendemiale <sup>(1)</sup> - Manuela Francesca Settembre <sup>(2)</sup> - Alessandra Rutigliano <sup>(3)</sup> - Francesca Calabrese <sup>(4)</sup>  
Roberta Bellisario <sup>(2)</sup> - Caterina Pucci <sup>(2)</sup> - Cathrine Manghisi <sup>(2)</sup> - Maristella Masciopinto <sup>(4)</sup> - Albina Tummolo <sup>(4)</sup>  
Federica Ortolani <sup>(4)</sup> - Francesco Papadia <sup>(4)</sup> - Elvira Piccinno <sup>(4)</sup>

Psicologia Clinica - Ospedale Pediatrico, Ospedale Pediatrico, Bari, <sup>(1)</sup> - Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico, Bari, <sup>(2)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche, Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli Studi di Bari, Bari, <sup>(3)</sup> - UOC Malattie Metaboliche, Genetica Clinica e Diabetologia, Ospedale Pediatrico, Bari, <sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Si condividono i risultati di un laboratorio di scrittura svolto con pazienti DM1 e loro genitori, che ha consentito attraverso il reciproco confronto la co-costruzione insieme all'operatore di "una buona storia di malattia", per:

- riflettere sui cambiamenti a livello di qualità di vita e autogestione terapeutica, da terapia MDI a CSII;
- promuovere empowerment, consapevolezza delle risorse personali, competenza emotiva, elaborazione dei processi traumatici, inclusione sociale, in ottica auto-educativa e trasformativa;
- sostenere i genitori nei processi di autonomizzazione e autogestione terapeutica dei figli.

### METODI

Trenta pazienti (6-18 anni) con SAP (CSII/CGMS) (durata 6-24 mesi) e trenta coppie genitoriali sono stati divisi in due gruppi coordinati da psicologo e diabetologo.

La scrittura autobiografica è stata elaborata nei rispettivi gruppi e le riflessioni vicendevolmente condivise e restituite in forma di progetto di cambiamento.

### RISULTATI

La dimensione collettiva dell'esperienza ha favorito il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

I pazienti scrivono:

"Il diabete era un muro di cristallo...una montagna impossibile da scalare...mi consideravano diverso...mi sentivo perso...dovevo scoprirmi per fare l'insulina... mia madre mi svegliava di notte per le correzioni...

Con il microinfusore:

la vita è cambiata: controllo meglio le glicemie aumentando l'insulina o sospendendo il bolo...mi sento libera, sicura e tranquilla: lo stacco per lo sport, ricordandomi di riattaccarlo...esco con gli amici per una pizza senza vergognarmi...ai miei genitori direi di non avere paura del futuro di pensare al presente...alle insegnanti direi: non interrompete la lezione, me la so cavare".

I genitori scrivono:

"mio figlio mi sembrava diverso dagli altri, non potevo lasciarlo...mi sentivo un mostro nel pungerlo...in colpa se sbagliavo...impotente...in trappola...l'età avanzava, dovevo renderlo più autonomo... ho avuto un crollo psicofisico dopo dieci anni di risvegli notturni.

Con il microinfusore:

affrontiamo con occhi diversi...la nostra vita è migliorata insieme alla sua...è felice...più autonomo, responsabile... non si nasconde...è come funzionasse il pancreas.....cari genitori lasciate decidere vostro figlio...non imponete mai il microinfusore, non vergognatevi, vivete tutto alla luce del sole".

### CONCLUSIONI

Scrivere di sé e dei vissuti di malattia rappresenta una modalità educativo-terapeutica, di cura, di costruzione della relazione operatore-paziente e conferisce chiavi di lettura e possibilità di cambiamento, in un'ottica trasformativa e curativa attraverso la consapevolezza delle risorse personali.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 152 - DENSITÀ MINERALE OSSEA E TERAPIA ANTIRETROVIRALE: 10 ANNI DI FOLLOW-UP IN GIOVANI CON INFEZIONE DA HIV

*Stefano Mora*<sup>(1)</sup> - *Katia Maruca*<sup>(1)</sup> - *Alessandro Ambrosi*<sup>(2)</sup> - *Gian Vincenzo Zuccotti*<sup>(3)</sup> - *Vania Giacometti*<sup>(4)</sup>

*Laboratorio di Endocrinologia Infantile, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *Statistica, Università Vita-Saluta San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(2)</sup> - *U.O. di Pediatria, Ospedale L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*<sup>(3)</sup> - *U.O. di Pediatria, Ospedale L. Sacco, Milano, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

L'utilizzo di tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ha grandemente semplificato la terapia antiretrovirale ed ha contribuito a migliorare l'aderenza al trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Il suo utilizzo è stato però associato ad una diminuzione importante della densità ossea (BMD) in pazienti adulti, mentre i dati in popolazioni pediatriche rimangono controversi. Lo scopo del nostro studio era quello di valutare l'effetto a lungo termine della terapia con TDF sui valori di BMD in giovani pazienti HIV-positivi.

### METODI

Le misurazioni del BMD sono state effettuate a livello della colonna vertebrale nel tratto lombare (L1-L4) e nello scheletro intero in 26 giovani pazienti con infezione verticale da HIV (13 femmine e 13 maschi di età compresa tra 5 e 17 anni all'inizio dello studio). Le misurazioni di BMD sono state ripetute annualmente per 10 anni. I cambiamenti nel tempo del BMD sono stati paragonati a quelli calcolati utilizzando un gruppo di controllo di 202 soggetti sani di età compresa tra i 3 ed i 24 anni.

### RISULTATI

Tutti i pazienti hanno goduto di un ottimo controllo dell'infezione durante i 10 anni di follow-up. I valori di BMD sono aumentati in modo significativo ( $p < 0.0001$ ) sia nei maschi, sia nelle femmine. L'aumento annuale medio di BMD misurato alla colonna lombare è stato di 0.042 (0.006) g/cm<sup>2</sup> nelle femmine, e di 0.046 (0.006) g/cm<sup>2</sup> nei maschi. Le differenze tra le curve dei pazienti e dei controlli sani non differivano in modo significativo. L'incremento medio annuale di BMD misurato nello scheletro intero è risultato essere pari a 0.019 (0.004) g/cm<sup>2</sup> nelle giovani pazienti e di 0.030 (0.005) g/cm<sup>2</sup> nei pazienti maschi. Anche in questo caso, le curve dei pazienti e dei controlli non differivano significativamente.

### CONCLUSIONI

I dati del nostro studio indicano come la terapia antiretrovirale contenente il TDF non modifica il processo di mineralizzazione ossea nel lungo periodo. I giovani pazienti con infezione da HIV hanno un incremento dei valori di BMD non differente da quello di giovani sani.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 153 - CASO CLINICO: IPOGLICEMIE E BASSO FABBISOGNO INSULINICO: COSA SOSPETTARE

*Erica Ricci*<sup>(1)</sup> - *Flavia Napoli*<sup>(2)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(3)</sup> - *Maria Cristina Schiaffino*<sup>(2)</sup> - *Mohamad Maghnie*<sup>(2)</sup>  
*Giuseppe D'annunzio*<sup>(3)</sup>

*Clinica Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova*<sup>(1)</sup> - *Clinica Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova*<sup>(2)</sup> - *Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Riferimento di Diabetologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

R. maschio di 16 anni affetto da diabete mellito tipo 1 (DM1) esordito clinicamente a Gennaio 2015 senza chetoacidosi mostra, dopo la fase di remissione, una progressiva riduzione del fabbisogno insulinico (FI), ma associato a frequenti ipoglicemie pur adeguando correttamente la posologia (FI massimo 0,68 U/kg/die). Ad Aprile 2016 si verifica una ulteriore riduzione del FI (0,57 U/kg/die,) associato ad un andamento glicemico subottimale, caratterizzato da numerose ipoglicemie e occasionali iperglicemie verosimilmente reattive. Il paziente lamenta astenia, presenta tono dell'umore depresso, ipotrofia muscolare generalizzata e valori pressori ai limiti inferiori per età. Vengono eseguiti esami ematici che escludono la presenza di celiachia e distiroidismi, mentre il dosaggio di ACTH e cortisolo mostra valori elevati di ACTH (418,30 pg/mL ad un primo controllo e 304,8 pg/mL ad un secondo, v.n. 7.2-63.3 pg/mL) associati a ridotti valori di cortisolo (rispettivamente 9,12 µg/dL e 7,4 µg/dL, v.n. 2,47-19,5 µg/dL).

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

L'associazione di ridotto FI, ipoglicemie immotivate, valori elevati di ACTH fa sospettare la presenza di un'insufficienza cortico-surrenalica.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Per la conferma diagnostica vengono eseguiti due test da stimolo con ACTH (low dose e standard) in cui si evidenzia un picco di cortisolo insufficiente (10,15 µg/dL e 9,64 µg/dL rispettivamente). Si riscontrano valori di renina elevati sia in ortostatismo sia in clinostatismo (rispettivamente 472,5 µU/mL [v.n. 2,8-39,9 µU/mL] e 282,1 µU/mL [v.n.4,4-46,19 µU/mL]). La RMN addominale mostra surreni con normale morfologia; l'intradermoreazione secondo Mantoux negativa esclude un'eziologia tubercolare e la determinazione dei VLCFA consente di escludere un'adrenoleucodistrofia X-linked. Risultano positivi ad alto titolo gli anticorpi anti-corteccia surrenalica (> 1:40).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Posta diagnosi di insufficienza surrenalica autoimmune viene avviata terapia sostitutiva con idrocortisone (8,98 mg/mq/die) e fluoridrocortisone (0,1 mg/die) con monitoraggio di ionogramma, ACTH, renina. La posologia della terapia sostitutiva viene adeguata (fino a 13,7 mg/mq/die di idrocortisone, invariato il fludrocortisone) con riduzione delle ipoglicemie, miglioramento del tono dell'umore, dell'astenia e dei valori pressori e si assiste ad un progressivo aumento del FI fino a 0,9 U/kg/die dopo avvio della terapia sostitutiva.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 154 - UTILIZZO DI CATETERE SOTTOCUTANEO PER LA SOMMINISTRAZIONE DI VITAMINA B 12 IN UNA PAZIENTE CON DEFICIT DI COBALAMINA C

Albina Tummolo <sup>(1)</sup> - Federica Ortolani <sup>(1)</sup> - Maristella Masciopinto <sup>(1)</sup> - Francesco Gallo <sup>(1)</sup> - Manuela Francesca Settembre <sup>(2)</sup> - Francesca Calabrese <sup>(1)</sup> - Alessandra Rutigliano <sup>(3)</sup> - Francesco Papadia <sup>(1)</sup> - Marcella Vendemiale <sup>(2)</sup> - Elvira Piccinno <sup>(1)</sup>

UOC Malattie Metaboliche, Genetica Clinica e Diabetologia, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari, Italia <sup>(1)</sup> - Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari, Italia <sup>(2)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi, Bari, Italia <sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Nata alla 37 w di gestazione da TC per parto gemellare biovulare, IA 7-8, PN 1880g. Sin dai primi giorni suzione inefficace e progressiva ipotonia generalizzata. A 17 gg di vita trasferita presso TIN (riscontro di acidosi respiratoria e neutropenia) e posta in assistenza ventilatoria con CPAP. Cardiopatia di grado lieve (lieve ipertrofia ventricolare sinistra. Pervietà del forame ovale con lieve shunt sx/dx).

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

- Malattie neuromuscolari
- Malattie genetiche/sindromiche
- Malattie metaboliche

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

- Cariotipo (46 XX)
- Analisi molecolare per SMA (negativa)
- Analisi molecolare per S. di Prader Willi (negativa)
- Spot per screening metabolico allargato (inviato presso l'Ospedale Meyer di Firenze): acido metilmalonico libero 25 umol/l (<1,5), omocisteina 58 umol/l (<4,4). Sospetto deficit di Cobalamina, trasferita presso il nostro Reparto di Malattie Metaboliche e avviata analisi molecolare geni MMACHC e MMDHC.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Diagnosi di deficit di Cobalamina C (disordine congenito del metabolismo intracellulare della Cobalamina).

Avviata somministrazione di Vitamina OH B12, che rappresenta la terapia cardine per questa patologia, effettuata generalmente per via parenterale (endovena/sottocute o intramuscolo) utilizzando, sin dai primi giorni dell'ospedalizzazione, dispositivo di inserimento monouso integrato i-port Advance per iniezioni sottocutanee, riposizionato ogni 72 ore, in associazione alla somministrazione orale di acido folico, levocarnitina, betaina, ferro pirofosfato.

Allattamento artificiale con un normale latte di formula 1 (110 kcal/kg), adeguandone la quantità in base all'incremento ponderale.

All'ultimo controllo ambulatoriale (età: 6 mesi 12 giorni): peso 4,72 kg (3-5°C), altezza 57,5 cm (10-25°C), circonferenza cranica 39,4 cm, BMI 24,475 (normopeso). Stazionarietà del quadro clinico e cardiologico. Ipotonia generalizzata in miglioramento. Valutazione capacità visiva (PEV): alterazioni per morfologia in OS>OD (ritardo nel tempo di comparsa dell'onda P1). Buon controllo metabolico. L'utilizzo del dispositivo i-port, non invasivo, proseguito a domicilio e peraltro già descritto in un precedente caso in letteratura con deficit di Cobalamina A, ha facilitato ai genitori la somministrazione sottocutanea giornaliera di vitamina B12, consentendone una buona compliance a tale trattamento a lungo termine.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 158 - DIAGNOSI GENETICA DI DEFICIT DI 21-IDROSSILASI ISOLATO O ASSOCIATO A SINDROME DI EHLERS DANLOS (EDS): PROBLEMATICHE TECNICHE E DI COUNSELING ASSOCIATE A DUPLICAZIONI E DELEZIONI DEL GENE CYP21A2

*Soara Menabò*<sup>(1)</sup> - *Federico Baronio*<sup>(2)</sup> - *Antonio Balsamo*<sup>(3)</sup> - *Rita Ortolano*<sup>(2)</sup> - *Laura Mazzanti*<sup>(3)</sup> - *Lilia Baldazzi*<sup>(4)</sup>

*Laboratorio di Genetica Molecolare, Università di Bologna-DIMEC, Bologna, Italia*<sup>(1)</sup> - *endocrinologia pediatrica, Ospedale S.Orsola Malpighi, Bologna, Italia*<sup>(2)</sup> - *endocrinologia pediatrica, Università di Bologna-DIMEC, Bologna, Italia*<sup>(3)</sup> - *Laboratorio di Genetica Molecolare, Ospedale S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI E METODI

Il deficit di 21-idrossilasi è causato da alterazioni del gene *CYP21A2*. Esso è localizzato nel locus 6p21 all'interno di un modulo ripetuto (RCCX) in una regione soggetta ad alta frequenza di ricombinazione. Negli ultimi anni sono stati descritti diversi arrangiamenti dei moduli RCCX che possono complicare ed alterare in modo significativo l'interpretazione dei risultati ottenuti con il solo sequenziamento. La facile applicabilità alla diagnostica molecolare di tecniche semiquantitative come l'MLPA, rendendo possibile la determinazione dei CNV (Copy Number Variation) di questa regione, può consentire l'individuazione e l'interpretazione di particolari assetti allelici. Il nostro obiettivo è la risoluzione di casi complessi mediante l'integrazione di sequenziamento completo, analisi di segregazione delle mutazioni e di SNP intragenici e tecnica MLPA per migliorare il counseling, specie in epoca preconcezionale e prenatale, nonché la gestione e l'inquadramento clinico del paziente.

### RISULTATI

Questo approccio integrato di indagine si è rivelato fondamentale per interpretare correttamente molte famiglie con assetti particolari non sospettabili con il solo sequenziamento. Inoltre: a) negli alleli con più di una mutazione il 6% presenta una duplicazione del gene con distribuzione delle mutazioni (senza effetto additivo) su geni diversi; b) in presenza di mutazione Q318X il 33% dei casi presenta una duplicazione in cui uno dei due geni è normale, risultando in alleli non patologici (4 individuati in partner); c) in presenza di delezione dell'intero gene, nel 37% dei casi essa si estende fino al contiguo gene *TNXB*, risultando in 21OHD potenzialmente associata a segni di EDS.

### CONCLUSIONI

L'analisi genetica del 21OHD è complessa e richiede l'impiego di più tecniche ed un'ottima conoscenza delle particolarità del locus. Un'indagine non completa può portare ad erronee interpretazioni del risultato con conseguenze gravi nella gestione clinica e nella consulenza genetica. L'impiego di un protocollo integrato ha ottimizzato significativamente le diagnosi soprattutto in casi complessi e/o con assetti allelici particolari (mutazione Q318X e duplicazione o delezione estesa al gene *TNXB*). Una valutazione clinica accurata dei pazienti con 21OHD dovrebbe includere sempre la ricerca di segni EDS. È necessario comunque considerare che in casi sporadici con assetti particolarmente complessi i dubbi interpretativi possono permanere.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 159 - LIVELLI DI 25-OH-VITAMINA D IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA AFFETTA DA SINDROME DI PRADER WILLI CONFRONTATA CON POPOLAZIONE DI CONTROLLO

*Danilo Fintini*<sup>(1)</sup> - *Stefania Pedicelli*<sup>(1)</sup> - *Sarah Bocchini*<sup>(2)</sup> - *Alessio Convertino*<sup>(2)</sup> - *Carla Bizzarri*<sup>(1)</sup> - *Graziano Grugni*<sup>(3)</sup>  
*Marco Cappa*<sup>(1)</sup> - *Antonino Crinò*<sup>(2)</sup>

*UOC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *UOS di Patologia Endocrina Autoimmune, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Istituto Auxologico, Istituto Auxologico, Piancavallo (Verbania), Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

L'obesità sembra correlata con un'alta prevalenza di deficit di 25OH vitamina D (25OHD). L'insulino resistenza sembra avere un ruolo nel metabolismo della vitamina D. Nei soggetti GHD come nei Prader Willi sembra esserci maggiore incidenza di ipovitaminosi D.

Uno studio sistematico sui livelli di 25OHD in pazienti affetti da Sindrome di Prader Willi (PWS), una condizione genetica associata a obesità severa, non è attualmente disponibile. L'obiettivo del nostro studio è, quindi, di analizzare i livelli di 25OHD in una popolazione pediatrica di PWS confrontandoli con un gruppo di soggetti di obesi di controllo (CNT), valutando anche le possibili correlazioni con la massa grassa e la terapia con il GH (GHT).

### METODI

Sono stati inclusi nello studio 52 PWS (25 maschi) e 110 CNT (57 maschi), appaiati per sesso, età e BMI-SD. 20 PWS erano in GHT. In tutti i pazienti sono stati valutati i parametri auxologici, livelli di 25OHD, PTH, fosfatasi alcalina, calcio e fosforo, indici di insulinoresistenza (HOMA-IR) ed eseguita DEXA per valutazione densità ossea lombare e composizione corporea.

### RISULTATI

16 PWS (30.7%) e 27 CNT (24.3%) hanno mostrato livelli di 25OHD < 20 ng/ml (p=NS). PWS in GHT hanno mostrato livelli medi di 25OHD 28.9±12.5 vs no GHT 26.9±12.6 ng/ml (p=NS). Le principali caratteristiche più rilevanti sono mostrate nella tabella (vedi pagina successiva).

L'analisi univariata (Pearson's) ha mostrato in entrambi i gruppi una correlazione negativa tra 25OHD e massa grassa% (MG%) (PWS r=-0.0308; p=0.031; CNT r=-0.200; p=0.04), mentre HOM-IR, parametri di densità ossea, stadio puberale non hanno mostrato correlazione con i livelli di vitamina D in entrambi i gruppi. Nel gruppo dei PWS, GHT non ha mostrato correlazioni con i livelli di vitamina D. Nell'analisi multivariata la MG% si è confermata come unico fattore correlato ai livelli di vitamina D nei PWS (Beta -0.420; p=0.010).

### CONCLUSIONI

I nostri dati mostrano che in soggetti pediatrici affetti da PWS i livelli di 25OHD sono simili a soggetti di controllo. Come già descritto, la massa grassa sembra essere l'unico fattore che influenza i livelli di vitamina D. La terapia con GH non sembra influire sul metabolismo della 25OHD nei PWS.

*Vedi tabella alla pagina successiva.*

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue 159 - LIVELLI DI 25-OH-VITAMINA D IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA AFFETTA DA SINDROME DI PRADER WILLI CONFRONTATA CON POPOLAZIONE DI CONTROLLO

	PWS n.52		CNT n.110		p
	media	SD	media	SD	
Maschi/Femmine	25/27		57/53		0,725
età (anni)	13,11	3,43	12,69	1,91	0,612
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28,92	9,19	30,05	3,90	0,321
BMI SD	2,20	1,88	2,17	0,51	0,742
Tanner	2,13	0,82	3,34	1,61	<b>0,001</b>
Calcio (mg/dl)	9,77	0,44	9,82	0,30	0,419
Fosforo (mg/dl)	4,49	0,60	4,54	0,58	0,512
PTH (pg/ml)	42,27	26,64	47,49	16,56	0,55
ALP (UI/L)	373,40	168,63	464,14	197,92	0,11
25OH D(ng/ml)	27,64	12,56	25,38	8,93	0,767
HOMA-IR	2,44	1,71	4,83	2,70	<b>0,001</b>
L- aBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,796	0,146	0,859	0,17	<b>0,049</b>
L-BMAD (g/cm <sup>3</sup> )	0,155	0,025	0,156	0,02	0,935
L-Zscore (SD)	-0,03	1,33	0,78	1,07	<b>0,002</b>
wbBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,949	1,032	0,123	0,12	<b>0,001</b>
n-wbBMD	0,059	0,020	0,065	0,01	<b>0,008</b>
MassaGrassa%	43,13	8,06	40,52	4,74	<b>0,033</b>
MassaMagra%	54,89	7,61	58,36	12,21	0,125
MM/MG	1,36	0,45	1,48	0,42	0,333

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 160 - CASO CLINICO: PIODERMA GANGRENOSO E DMT1

*Tiziana Antonia Timpanaro*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Sauna*<sup>(1)</sup> - *Teresa Garozzo*<sup>(1)</sup> - *Pierluigi Smilari*<sup>(1)</sup> - *Manuela Caruso-Nicoletti*<sup>(2)</sup>  
*Donatella Lo Presti*<sup>(1)</sup>

*P.O. Gaspare Rodolico, Azienda Ospedaliera Univerisitaria Policlinico di Catania, Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Catania, Italia*<sup>(1)</sup>  
*P.O. Gaspare Rodolico, Azienda Ospedaliera Univerisitaria Policlinico di Catania, Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Catania*<sup>(2)</sup>

Descriviamo il caso di una ragazza di 15 anni di origine marocchina, giunta in PS di altro nosocomio per dispnea e malessere generale. All'esame obiettivo sensorio obnubilato, respiro di Kussmaul, lingua impaniata, disidratazione grave, ulcera cutanea interessante il gluteo sinistro in prossimità dell'orifizio anale con essudato siero-ematico. Emogasanalisi: pH 6.86, pCO<sub>2</sub> 11.2 mmHg, PO<sub>2</sub> 139.6 mmHg, BE -30.3 mmol/L, HC0<sub>3</sub> 2 mmol/l, glicemia 516 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 171 mmol/mol.

Posta diagnosi di grave DKA si procedeva a intubazione orotracheale e ventilazione meccanica e trasferimento presso la nostra UTI, dove veniva avviato protocollo per DKA.

Ottenuta la stabilità dei parametri vitali, veniva trasferita presso la nostra Clinica Pediatrica per il raggiungimento del compenso glicometabolico e il completamento dell'iter diagnostico terapeutico.

Venivano eseguiti screening per celiachia, funzionalità tiroidea ed ecografia, visita oculistica con fundus oculi, consulenza cardiologica, risultate tutte nella norma.

Durante la degenza si assisteva a comparsa di lesioni cutanee dolenti a carico del cuoio capelluto e in sede calcaneare e peggioramento della lesione ulcerativa che si estendeva dall'orifizio anale all'orifizio vaginale, del diametro massimo di 7 cm, con bordi netti e rilevati di colorito eritemato-violaceo, associate a un essudato siero-ematico e algie intense.

Dopo aver eseguito esami infettivologici e colturali, ecografia, tc e rm della lesione, consulenza ginecologica, chirurgica, vascolare e dermatologica con successiva biopsia che mostrava un quadro compatibile con pioderma gangrenoso granulomatoso.

Si tratta di una dermatosi neutrofila infiammatoria che si presenta tipicamente con lesioni dolenti come pustole eritematose, bolle o noduli che possono evolvere in ulcere profonde. L'eziologia è ancora sconosciuta, picco di incidenza tra 20 e 50 anni, più frequente nel sesso femminile. I casi in età pediatrica rappresentano solo il 4%, le sedi maggiormente colpite sono il capo e la regione perineale, e si presentano spesso in associazione con MICI, malattie ematologiche, immunodeficienze, AIG.

In una recente review che ha incluso 170 pazienti pediatrici, l'associazione tra pioderma gangrenoso e DMT1 era descritto in un solo caso.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 161 - CASO CLINICO: DIABETE NEONATALE IN UN PAZIENTE CON LA SINDROME IPEX: GESTIONE DELLA NUTRIZIONE E DELLA TERAPIA INSULINICA

Francesca Romano <sup>(1)</sup> - Davide Tinti <sup>(2)</sup> - Maria Giovanna Ignaccolo <sup>(2)</sup> - Camilla Vallini <sup>(2)</sup> - Marco Spada <sup>(1)</sup>  
Federica Barzaghi <sup>(3)</sup> - Ivana Rabbone <sup>(2)</sup>

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia <sup>(1)</sup> - SSD Endocrinologia Pediatrica, OIRM - Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia <sup>(2)</sup> - Istituto Scientifico HSR, Divisione di Medicina Rigenerativa, Cellule Staminali e Terapia Genica, Milano, Italia <sup>(3)</sup>

Presentiamo la gestione della terapia insulinica in un caso di diabete neonatale in sindrome IPEX.

Il paziente, nato a termine SGA da madre con diabete gestazionale, ha manifestato in prima giornata di vita iperglicemia persistente, in assenza di sepsi; è stata pertanto posta diagnosi di diabete neonatale.

È stato posizionato un sensore glicemico per la valutazione in continuo della glicemia ed avviata terapia insulinica, dapprima endovenosa poi sottocutanea tramite microinfusore utilizzando, per il basso fabbisogno, insulina Aspart diluita 1:10 con apposito diluente. Il piccolo paziente ha iniziato a presentare diarrea persistente con arresto dell'accrescimento ponderale. Le indagini infettivologiche sono risultate negative, mentre la positività dei RAST per il latte e l'aumento delle IgE totali hanno orientato inizialmente verso un'allergia alle proteine del latte vaccino: l'inizio dell'alimentazione con latte idrolisato non ha dato beneficio.

L'analisi dei geni KCNJ11 ed ABCC8 è risultata negativa, mentre veniva evidenziata positività per gli anticorpi anti-insula.

L'associazione di diabete neonatale con componente autoimmune, enteropatia ed aumento delle IgE ha evocato il sospetto di sindrome IPEX, confermato dal riscontro di mutazione patogenetica del gene FOXP3.

Il paziente è stato sottoposto a nutrizione parenterale totale continua e l'insulina è stata nuovamente somministrata per via endovenosa. Visto il fabbisogno insulinico ridotto (circa 1,8 U/die, pari a 0,6 U/kg/die), è stato necessario utilizzare una diluizione 1:10 dell'insulina con soluzione fisiologica. Il fabbisogno insulinico ha presentato un ritmo circadiano tipico del lattante e del bambino piccolo, con un *dusk pattern*, richiedendo una gestione della pompa-siringa simile a quella del microinfusore, con un frequente adattamento delle velocità di infusione. Il basso peso, la suscettibilità ad infezioni ed il ricorso a terapie antibiotiche e immunosoppressive e l'avvio al trapianto di midollo hanno reso instabile l'equilibrio metabolico.

La diluizione dell'insulina e l'attenta regolazione della velocità di infusione ha permesso di ottenere un buon controllo glicemico, evitando gli episodi di ipoglicemia ed iperglicemia.

In conclusione, nei pazienti con sindrome IPEX la gestione del diabete può costituire una sfida; una corretta gestione dell'insulina endovenosa può permettere, anche in contesti di estrema instabilità, di ottenere un buon controllo metabolico ed avviare il paziente alle terapie immunologiche necessarie.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 162 - CASO CLINICO: DEFICIT DI GH IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ASSOCIAZIONE CHARGE: EFFETTI DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE

Laura Guazzarotti <sup>(1)</sup> - Silvia Mauri <sup>(1)</sup> - Mariangela Petruzzi <sup>(1)</sup> - Federica Occhipinti <sup>(1)</sup> - Gian Vincenzo Zuccotti <sup>(2)</sup>

U.O. Pediatria, AO L. Sacco, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, U.O. Pediatria, AO L. Sacco, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, Milano, Italia <sup>(1)</sup> - 2- U.O. Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, 2- U.O. Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, Milano, Italia <sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

M., 4 anni, giunge alla nostra attenzione per rallentamento della crescita staturale. L'anamnesi neonatale evidenzia parto eutocico a termine con parametri auxologici adeguati per età gestazionale ma necessità di intubazione orotracheale per atresia delle coane. Dati clinici di rilievo sono il riscontro di coloboma bilaterale coinvolgente l'emergenza del nervo ottico, grave deficit uditivo neurosensoriale sinistro, criptorchidismo bilaterale (corretto a 3 e 5 anni), aorta bicuspidale con minima insufficienza valvolare e ritardo dello sviluppo psicomotorio. Alla valutazione M. presenta statura a -2.81 DS, peso a -3.3 DS, proporzioni corporee nella norma; asimmetria del volto, padiglioni auricolari ad impianto basso, deformati; palato ogivale, strabismo sinistro, ptosi e asimmetria delle rime palpebrali, scoliosi toracica di grado moderato; stadio puberale impubere; ritardo psicomotorio.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

bassa statura sindromica.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

il cariotipo standard risulta nella norma, viene esclusa la delezione 22q11. In considerazione del fenotipo viene eseguita indagine molecolare del gene CHD7 che evidenzia una mutazione c.6936+1G>A in eterozigosi dell'introne 32, responsabile di alterazione del sito di splicing con probabilità vicino a 0.99 (mutazione assente nei genitori). Viene posta diagnosi di associazione CHARGE. Collateralmente vengono eseguiti esami ematici di primo livello per scarsa crescita (nella norma); IGF1 inferiore ai limiti di norma (39 ng/ml, v.n. 49-283). L'ecografia addome e testicolare sono nei limiti, l'età ossea ritardata di 18 mesi. Al controllo successivo, per velocità di crescita al 3° p.le, viene studiata la secrezione dell'ormone della crescita, patologica a 2 test (insulina: picco GH 7.0 ng/ml; arginina: 4.8 ng/ml); IGF1 e IGFBP3 inferiori ai range (IGF1: 32 ng/ml, v.n. 49-283; IGFBP3 1 mcg/ml, v.n. 1.1-5.2). La RMN della regione ipofisaria risulta nella norma.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

M inizia terapia sostitutiva con rhGH (dose 0.03 mg/kg/die), sotto monitoraggio endocrinologico ed ortopedico. Dopo 6 anni di terapia, all'età di 11 anni e 6 mesi il guadagno staturale è di + 1.5 DS. Durante la terapia non si sono evidenziati effetti avversi, in particolare i livelli di IGF1 si sono mantenuti nei range di normalità, mentre si è assistito ad un significativo miglioramento della scoliosi

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 163 - CASO CLINICO: SINDROME DI LERI-WEILL CON ANOMALIA DELLA LINEA MEDIANA

*Katia Perri - Marta Marchi - Lucia Martino - Elena Poggi - Roberto Gastaldi - Mohamad Maghnie*

*Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Lorenzo, 5,5 anni affetto da Sindrome di Leri-Weill in terapia con rGH, giunge al nostro Centro per secondo parere. Diagnosi ecografica prenatale di brevità degli arti e arteria ombelicale unica per cui eseguita amniocentesi: 46,XY con isocromosoma Y dicentrico con punto di rottura in Yp11.3 e mantenimento del locus SRY. Eseguita analisi del gene SHOX: delezione dell'intero gene SHOX e di una regione regolatrice allo stato eterozigote e duplicazione della porzione terminale della regione PAR1, geni inclusi: CRLF2, CSF2RA, IL3RA, ASMT.

Nato a 43 settimane di gestazione, TC urgente per mancata dilatazione, peso 3790 g, lunghezza 50 cm, APGAR 9/10. Buon adattamento alla vita extrauterina, normale sviluppo psicomotorio, ripetuti episodi di broncopolmonite, test del sudore e Rx torace negativi.

Rallentamento della crescita staturale a 2 anni, avvio della terapia con rGH a 2 anni e 7 mesi.

Prima valutazione presso il nostro Centro: età 5 anni e 7 mesi, statura 115 cm (50°-75° centile), peso 38,8 kg (>97° centile), BMI 29,5 (>97° centile). Angioma frontale, ipertelorismo e nistagmo orizzontale nella fissazione laterale, morso aperto; impubere, testicolo sinistro in scroto (2 ml), testicolo destro non palpabile. Età ossea: 5,5 anni. In terapia con rGH al dosaggio di 0,012 mg/Kg/die. IGF1 401 ng/ml (v.n. 50-286 ng/ml), HOMA IR 5,85 (+7 sds). Abbiamo adeguato la posologia di rGH.

Visita oculistica: odv 1/10, osv 4/10, prescrizione di lenti correttive. Fundus oculi: papilla marcatamente pallida OD>OS.

RMN encefalo: dismorfismo della commissura telencefalica con lieve ipertrofia del corpo calloso e della commissura anteriore, adhesio ipotalamica. Regolare morfologia dei bulbi oculari; presente minuscola incisura del profilo della papilla dei nervi ottici, in assenza di segni di coloboma. Regolare calibro e segnale dei nervi ottici e del chiasma. Ecografia testicolare: testicolo destro in proiezione sul canale inguinale, ritenuto in verosimile ectopia inguinale superficiale, minimo idrocele.

Segnaliamo questo caso clinico per l'associazione fra Sindrome di Leri-Weill con delezione dell'intera regione del gene SHOX e dismorfismo sintomatico della linea mediana, considerati i rari casi segnalati in letteratura.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 164-CASOCLINICO: DEFICIT DI GH IN SINDROME DI MICRODUPLICAZIONE 15Q11-Q13

Laura Guazzarotti <sup>(1)</sup> - Silvia Mauri <sup>(1)</sup> - Micol Sonnino <sup>(1)</sup> - Mariangela Petruzzi <sup>(1)</sup> - Gian Vincenzo Zuccotti <sup>(2)</sup>

U.O. Pediatria, AO L. Sacco, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, Milano, Italia <sup>(1)</sup> - U.O. Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, Milano, Italia <sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

A, 8 anni e 7 mesi, giunge alla nostra attenzione per bassa statura. Primogenito, padre e madre rispettivamente di origine italiana ed ecuadoregna, di bassa statura. Padre noto per comportamento violento. Anamnesi neonatale caratterizzata da parto cesareo urgente a 36 settimane (placenta previa), parametri auxologici adeguati per l'età gestazionale. Si segnala crescita staturale sempre inferiore al 3° p.le e ritardo dello sviluppo cognitivo verbale. Alla valutazione auxologica A. presenta un'altezza a -3DS, peso < 3° p.le; proporzioni corporee nella norma. All'esame obiettivo si evidenzia magrezza armonica, nevo ipocromico lungo le linee di blashko al dorso e tronco, padiglioni auricolari ad impianto basso ed anterorotati, ptosi palpebrale, cute xerotica. Severo atteggiamento anterorotato delle spalle, non scoliosi; soffio cardiaco sistolico 2/6, noto (stenosi della valvola polmonare). All'età di 13 anni comparsa di comportamento aggressivo.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Bassa statura sindromica, deficit di ormone della crescita.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Esami ematici di primo livello per scarsa crescita nella norma con età ossea ritardata di 3 anni e 8 mesi. Lo studio della secrezione di GH con arginina e insulina, mostra picchi inferiori ai limiti di norma (5.7 e 3.6 ng/ml) con IGF-1 < - 2 DS. IGFBP3 nella norma. RMN regione diencefalo-ipofisaria e cariotipo standard nella norma. In considerazione dei dati clinici si pone il sospetto di sindrome di Noonan; lo studio molecolare dei geni PTPN11, SOS1, SCOC2, RAF1, RIT1, KRAS, MEK1 non evidenzia però mutazioni né delezioni. Il CGH microarray identifica invece una microduplicazione localizzata sul cromosoma 15 (15q13.3) che coinvolge il gene CHRNA7. Si evidenzia lo stesso riarrangiamento nel padre che presenta alcune note tipiche della sindrome da microduplicazione del gene CHRNA7 (alterazioni del comportamento e bassa statura).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il paziente presenta una bassa statura su base sindromica aggravata dal deficit di GH. All'età di 9 anni e 4 mesi inizia terapia sostitutiva con ormone della crescita (dose 0.034 mg/kg/die), buona risposta alla terapia (dopo 1 anno VC 97° p.le). Attualmente, dopo 5 anni di terapia, il guadagno staturale è di + 1 DS, assenza di eventi avversi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 166 - CASO CLINICO: IPERTIROIDISMO: NON SOLO MORBO DI GRAVES

*Marta Marchi - Katia Perri - Lucia Martino - Elena Poggi - Stefano Avanzini - Roberto Gastaldi - Mohamad Maghnie*

*Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Giulia di 13 anni e 6 mesi, giunge alla nostra osservazione per comparsa di tumefazione al collo, agitazione, insonnia e tachicardia. Familiarità per tireopatie, anamnesi negativa per problematiche tiroidee, menarca a 10 anni, cicli mestruali irregolari per ritmo, dismenorrea, ovaio microcistico. Obiettivamente tiroide visibile e palpabile, asimmetria fra i due lobi per prevalenza del destro quasi completamente occupato da voluminosa massa non dolente né dolorabile, soffice, mobile con la deglutizione, mesoadenia laterocervicale, tachicardia sinusale (160 bpm), pressione arteriosa 143/87 mmHg.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Diagnostica differenziale: Adenoma tossico, M. Graves, Hashitossicosi.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Sono state eseguite le seguenti indagini:

Esami ematici: fT3 17,27 pg/ml (v.n. 2,0-4,4 pg/ml), fT4 29,1 pg/ml (v.n. 9,3-17 pg/ml), TSH <0,005  $\mu$ U/ml (v.n. 0,2-4,2  $\mu$ U/ml), anticorpi anti-tireoperossidasi ed anti-tireoglobulina negativi, anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) 1,5 IU/l (v.n. 0,0-1,2 IU/l).

Ecografia tiroidea: lobo destro di dimensioni aumentate, ecostruttura disomogenea con plurime "lacune" anecogene, iperemico al color-Doppler; nella norma l'istmo (dislocato verso sinistra) ed il lobo sinistro.

ECG: tachicardia sinusale.

Rx torace: deviazione sinistro-convessa della colonna tracheale a livello di C6-D1.

Scintigrafia tiroidea con TC<sup>99m</sup>: esclusivo accumulo del radiotracciante a carico della nodulazione al lobo destro con totale inibizione del restante parenchima.

Ecografia pelvica: utero presente, endometrio sottile; ovaio destro nella norma, ovaio sinistro con cisti semplice pari a 57 mm x 57 mm.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Diagnosi: Adenoma Tossico, avviata terapia con 15 mg/die di Tapazole in tre somministrazioni giornaliere (pari a 0,16 mg/kg) con miglioramento della sintomatologia e dei parametri di funzionalità tiroidea.

La ragazza è stata sottoposta ad intervento di emitiroidectomia con istmectomia e, nella stessa seduta, ad asportazione laparoscopica della cisti ovarica sinistra. L'esito istologico ha confermato la diagnosi di adenoma tossico; la cisti ovarica è risultata essere una cisti sierosa semplice.

Follow-up: sospesa terapia con Tapazole con normalizzazione dei parametri di funzionalità tiroidea e negativizzazione dei TRAb. L'ecografia mostrava esiti di recente lobectomia destra.

Segnaliamo questo caso clinico in considerazione della scarsa prevalenza di adenoma di Plummer in età pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 167 - CASO CLINICO: MOSAICISMO PERIFERICO E TISSUTALE IN DISGENESIA GONADICA MISTA 45,X/46,X, ISODIC YQ RSY +

Laura Guazzarotti <sup>(1)</sup> - Silvia Mauri <sup>(1)</sup> - Sara Mazzantini <sup>(1)</sup> - Elena Albani <sup>(1)</sup> - Marta Bonetti <sup>(1)</sup> - Gian Vincenzo Zuccotti <sup>(2)</sup>

U.O. Pediatria, A.O. L. Sacco, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, Milano, Italia <sup>(1)</sup> - U.O. Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Sacco-FBF, Milano, Università degli Studi di Milano, Milano, Milano, Italia <sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

R., femmina, 12 anni e 6 mesi, giunge alla nostra attenzione per severa bassa statura e ritardo puberale. L'anamnesi familiare evidenzia familiarità per bassa statura, non per ritardo puberale, quella personale è silente. Alla valutazione clinica R. presenta un'altezza a - 3.7 DS, peso a - 1.5 DS, stadio puberale P2-3 con peluria ascellare (A1) e assenza di telarca; all'esame obiettivo si evidenziano inoltre caratteristiche fenotipiche peculiari: collo corto, basso impianto dei padiglioni auricolari, epicanto, torace ampio, distanza intermamillare aumentata e multipli nevi cutanei.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Bassa statura sindromica (sindrome di Turner?); deficit ipofisario multiplo.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami ematici di primo livello escludono patologie croniche. Lo studio della secrezione di GH risulta nella norma (picco GH con test insulina: 26.7 ng/ml, IGF1 nella norma); le gonadotropine basali risultano elevate (FSH 144 mIU/ml, LH 26,3 mIU/ml) con valore di 17β estradiolo prepubere. L'ecografia pelvica evidenzia un utero di dimensioni prepuberi ed ovaie descritte come banderelle fibrose, dato confermato alla RMN addome. Il cariotipo su sangue periferico con tecnica FISH evidenzia la presenza di due linee cellulari: 25% 45,X e 75% 46, X, isodici Yq (derivato cromosomico Y con due regioni centromeriche e duplicazione del gene SRY). Viene quindi eseguita una laparoscopia esplorativa che conferma i dati ecografici, in particolare la presenza di due masserelle tissutali in sede di gonadi femminili che vengono rimosse. L'esame istologico evidenzia la presenza di cellule di Leydig e residui epididimali ma assenza di cellule di Sertoli o follicolari. Lo studio con tecnica FISH del materiale bioptico gonadico evidenzia la presenza del 45% di cellule con 2 segnali positivi per il centromero Y nella regione del tessuto epididimale, del 65% nella zona delle cellule di Leydig e del 4% nella regione delle tube di Falloppio.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Fenotipo turneriano in mosaicismo RSY + a diversa espressione periferica e tissutale. La paziente inizia terapia con GH alla dose di 0.045 mg/kg/die con recupero staturale di 1.1 DS dopo 2 anni di terapia. A 14 anni inizia terapia estrogenica per lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 168 - IL FENOTIPO 2-2 DELL'APTOGLOBINA (HP2-2) È ASSOCIATO A PIÙ ELEVATI LIVELLI DI GLICEMIA ED INSULINA DOPO OGTT NELL'OBESITÀ PEDIATRICA

*Roberta Ricotti*<sup>(1)</sup> - *Marilisa De Feudis*<sup>(2)</sup> - *Giulia Genoni*<sup>(1)</sup> - *Sara Zanetta*<sup>(1)</sup> - *Alberto De Giorgis*<sup>(1)</sup> - *Alice Monzani*<sup>(1)</sup> - *Gillian E. Walker*<sup>(1)</sup> - *Stefania Moia*<sup>(1)</sup> - *Gianni Bona*<sup>(1)</sup> - *Simonetta Bellone*<sup>(1)</sup> - *Flavia Prodam*<sup>(3)</sup>

*Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(2)</sup> - *Divisione di Pediatria, Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

L'aptoglobina (Hp) è una proteina tetramericata costituita da 2- $\alpha$  e 2- $\beta$  catene unite da un ponte disolfuro. Le  $\beta$ -catene sono identiche in tutti i fenotipi aptoglobinici, mentre le  $\alpha$ -catene hanno diversa lunghezza dando luogo a due forme alleliche co-dominanti (Hp-1, Hp-2). Nell'uomo, si riconoscono tre fenotipi: Hp1-1, Hp2-2 ed eterozigote Hp1-2. Hp è coinvolta nella fase acuta infiammatoria in quanto, legandosi all'emoglobina libera delle cellule, previene stress ossidativo e danno tissutale. Hp è prodotta dal fegato ed, in basse concentrazioni, da cellule immunitarie e tessuto adiposo bianco. È stata dimostrata una correlazione diretta tra obesità ed Hp, ipotizzandone un ruolo da citochina. Il fenotipo Hp2-2 è stato associato nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ad aumentate complicanze cardiometaboliche e mortalità. Ad oggi, pochi lavori hanno studiato i livelli di Hp in bambini obesi, e nessuno di questi ne ha indagato il fenotipo. Scopo dello studio è stato valutare la correlazione tra Hp2-2 e comorbidità nell'obesità pediatrica.

### METODI

Studio retrospettivo su 113 bambini ed adolescenti in sovrappeso o obesi (50 maschi, 63 femmine), di età compresa tra 6 e 18 anni. Sono stati raccolti dati clinici, biochimici (con OGTT) ed ecografia epatica. Il fenotipo aptoglobinico (Hp1-1, Hp1-2, Hp2-2) è stato rilevato mediante Western Blot.

### RISULTATI

I soggetti con fenotipo Hp1-1, Hp1-2 ed Hp2-2 erano rispettivamente: 11.5%, 50.4% e 38.1%. BMI SDS, obesità viscerale e livelli di Hp erano simili in tutti i soggetti. Il 37.2% presentava steatosi epatica, senza differenze tra i gruppi, ma con ALT progressivamente più elevate dal fenotipo Hp1-1 al Hp2-2 ( $p < 0.01$ ). Livelli di colesterolo LDL erano minori in Hp1-1 versus Hp1-2 ( $p < 0.02$ ). Glicemia ed insulinemia a 90 e 120 min ( $p < 0.02$ ) ed AUC ( $p < 0.05$ ) durante OGTT aumentavano progressivamente dal fenotipo Hp1-1 al Hp2-2, anche corretti per le variabili confondenti.

### CONCLUSIONI

I livelli di glucosio ed insulina dopo OGTT risultavano maggiori nei soggetti con fenotipo Hp2-2. Mentre, i soggetti con fenotipo Hp1-1 presentavano più bassi livelli di colesterolo LDL. Sono necessari ulteriori studi longitudinali per chiarire se il fenotipo aptoglobinico sia un possibile biomarker per lo sviluppo precoce di DMT2 e disfunzione endoteliale in età pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 171 - MODIFICAZIONI METABOLICHE ASSOCIATE AI DIFFERENTI INCREMENTI DEL DELTA TERZILE SDS-ALTEZZA DURANTE LA TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA IN BAMBINI PREPUBERI

*Stefania De Marco - Nella Polidori - Marika Bagordo - Cosimo Giannini - Francesco Chiarelli  
Angelika Mohn*

*Università "G. D'Annunzio", Chieti, Clinica Pediatrica, Chieti, Italia*

### OBIETTIVI

Il deficit dell'ormone della crescita (GHD) negli adulti è associato a complicanze metaboliche e cardiovascolari (CV). Obesità, dislipidemia, ipertensione, insulina resistenza sono componenti della Sindrome Metabolica e negli adulti tali condizioni sono influenzate positivamente dalla terapia con ormone della crescita. Ad oggi non sono disponibili dati caratterizzanti le variazioni di tali parametri in relazioni alle diverse categorie di incremento di sds-altezza (sds-h) a conclusione del trattamento con GH. Valutare le variazioni dell'insulino-resistenza, del profilo lipidico e della pressione arteriosa in bambini prepuberi con GHD raggruppati sulla base dell'incremento di terzile di sds-h alla fine della terapia sostitutiva con GH.

### METODI

15 bambini prepuberi normopeso con GHD (età:  $11.4 \pm 2.3$  anni; sds-h:  $-2.25 \pm -1.94$ ). In tutti i bambini sono stati valutati l'IGF-1, il profilo lipidico (colesterolo totale [TC], trigliceridi [TG], colesterolo HDL [HDL]), il metabolismo glucidico (glicemia a digiuno [FG] e insulinemia [FI], livelli di HbA1c), e gli indici di insulino resistenza (HOMA, rapporto TG/HDL) prima e alla fine del trattamento. I soggetti sono stati divisi in terzili di sds-h sulla base del delta sds-altezza (1° terzile, 2° terzile e terzo terzile) tra inizio e fine della terapia.

### RISULTATI

In ciascun terzile è stato documentato un incremento significativo dell'sds-altezza ( $p < 0.05$ ). Cambiamenti delta degli indici del metabolismo glucidico (FG, FI, HOMA, TG/HDL, HbA1c) e del profilo lipidico (TG, HDL, TC) sono risultati significativamente migliorati attraverso i tre terzili mostrando nel gruppo con più alto terzile un miglior pattern metabolico. La pressione arteriosa non mostra differenze significative attraverso i tre terzili.

### CONCLUSIONI

La terapia con GH è associata a miglioramenti degli indici correlate con sindrome metabolica. Le variazioni dei dati metabolici risultano più evidenti in quei bambini con un più alto terzile di delta sds-h alla fine della terapia. Una terapia su misura mirata a raggiungere un obiettivo adeguato dell'sds-h alla fine della terapia con GH dovrebbe essere necessario per ridurre il rischio cardiovascolare in bambini con GHD.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 172 - FOLLOW UP AUXOLOGICO A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

*Francesca Paoletti*<sup>(1)</sup> - *Gabriella Casazza*<sup>(1)</sup> - *Bernasconi Sayla*<sup>(1)</sup> - *Mariacristina Menconi*<sup>(1)</sup> - *Gabriele Massimetti*<sup>(2)</sup> - *Silvano Bertelloni*<sup>(3)</sup>

U.O. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia<sup>(1)</sup> - Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, sezione di Psichiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia<sup>(2)</sup> - UO Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVO

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) rappresenta una procedura consolidata nel trattamento di diverse patologie onco-ematologiche pediatriche. Il presente studio ha valutato la crescita staturale in bambini e adolescenti dopo TCSE in rapporto al regime di condizionamento in preparazione al trapianto [TBI (*total body irradiation*) vs sola chemioterapia].

### PAZIENTI E METODI

Sono stati esaminati 28 pazienti (maschi 18; femmine 10; età media 6.5 anni, range 1.2-13.2 anni) sottoposti a TCSE allogenico dal 2004 al 2014: 15 bambini sono stati sottoposti a regime di condizionamento contenente TBI (12 Gy, gruppo A); 13 soggetti sono stati trattati con regime di condizionamento senza TBI (gruppo B). Entrambi i sottogruppi hanno avuto un periodo medio di follow-up post-TCSE di circa 60 mesi. L'altezza è stata espressa come SDS per età e sesso rispetto agli standard di *Cacciari et al.* (J Endocrinol Invest 2006; 29: 581-93). Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test non parametrico di Friedman seguito per i confronti post-hoc a coppie dal test di Student-Newman-Keuls.

### RISULTATI

Al TCSE, l'altezza media è risultata  $-0.47 \pm 0.26$  SDS, senza differenze significative tra i due gruppi. Durante il follow-up si è osservato un progressivo decremento dell'altezza, che è risultato statisticamente significativo a partire dai 36 mesi ( $-0.97 \pm 0.20$  SDS,  $p=0.024$ ). Al follow-up di 60 mesi l'altezza media è risultata  $-1.06 \pm 0.22$  SDS ( $p<0.002$ ). Al termine del follow-up il 40% dei bambini del gruppo A (TBI) ha presentato una statura  $<2$  SDS; tale percentuale è invece risultata del 7.7% nei bambini del gruppo B (sola chemioterapia).

Un solo paziente del gruppo A (3.6%) ha mostrato una risposta patologica ai test da stimolo per l'ormone della crescita.

### CONCLUSIONI

I dati confermano la necessità di un follow-up auxologico a lungo termine nei minori trattati con TCSE. La crescita staturale del gruppo A risulta maggiormente compromessa rispetto a quella del gruppo B, evidenziando come la TBI svolga un ruolo fondamentale nella riduzione del pattern accrescitivo dopo TCSE. Il rilievo di un solo bambino con deficit classico di ormone della crescita indica la necessità di meglio definire i fattori responsabili del deficit accrescitivo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 174 - ELEVATA INCIDENZA DI IPOTIROIDISMO CONGENITO (IC) CON TIROIDE IN SEDE NEI GEMELLI: L'IMPORTANZA DI RIVALUTARE LA DIAGNOSI

*Marianna Di Frenna*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Vigone*<sup>(1)</sup> - *Carlo Corbetta*<sup>(2)</sup> - *Giulia Gelmini*<sup>(3)</sup> - *Tiziana De Filippis*<sup>(3)</sup>  
*Fabio Mosca*<sup>(4)</sup> - *Graziano Barera*<sup>(1)</sup> - *Luca Persani*<sup>(5)</sup> - *Antonalla Olivieri*<sup>(6)</sup> - *Giovanna Weber*<sup>(1)</sup>

*IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *ASST Fatebenefratelli Sacco - PO Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Milano, Italia*<sup>(2)</sup> - *IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Lab. Sperim. di Ricerche Endocrinologiche, Cusano Milanino (Mi), Italia*<sup>(3)</sup> - *Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*<sup>(4)</sup> - *IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*<sup>(5)</sup> - *Istituto Superiore di Sanità, Department of Cardiovascular, Dysmetabolic and Ageing-associated Diseases, Roma, Italia*<sup>(6)</sup>

### OBIETTIVI

L'incidenza di ipotiroidismo congenito (IC) nei gemelli è tripla rispetto alla popolazione generale. Obiettivi: 1) determinare l'evoluzione della funzionalità tiroidea nei gemelli ipotiroidei; 2) analizzare il background genetico mediante Next Generation Sequencing (NGS); 3) valutare la crescita e l'outcome neuromotorio in 29 coppie in età prescolare (4-8 anni).

### METODI

Studio retrospettivo di 48 probandi e 53 co-gemelli (totale 101) nati da 43 gravidanze bigemine e 5 trigemine. Tutti i probandi sono stati identificati allo screening neonatale per l'IC. È stato valutato il profilo tiroideo (TSH, FT4, autoimmunità tiroidea) e l'ecografia tiroidea. Il follow-up (2-24 anni) ha previsto visite semestrali.

### RISULTATI

Il 70% dei gemelli era dizigote (DZ), il 30% monozigote (MZ). Il 40% delle gravidanze era insorto dopo fecondazione assistita, il 76% dei gemelli era nato pretermine (EG <37SG, 25% <32SG). 58/101 erano affetti da IC e hanno iniziato la terapia con L-T4. Il primo screening (3-5 gg) è risultato negativo in 24/58 gemelli, che sono stati individuati al 2° screening (14-21 gg). Tra i pazienti individuati al re-screening, 8/24 erano affetti da IC permanente. Il TSH al 1° screening è risultato significativamente ridotto nei gemelli MZ rispetto ai DZ (P 0.04). Tra i gemelli ipotiroidei, l'85% dei casi ha mostrato tiroide in sede (GIS), il 15% disgenesia tiroidea. Alla rivalutazione eziologica, l'IC permanente è stato confermato nel 34%, con necessità di riprendere la terapia con L-T4. Il restante 56% ha mostrato IC transitorio. Il 10% ha presentato ipertireotropinemia persistente (TSH 5-10 mU/L).

L'analisi NGS ha mostrato un assetto genetico wild-type nel 50% dei soggetti affetti da IC con GIS, il restante 50% ha mostrato varianti nei geni implicati nei processi di disomogenesi.

I parametri auxologici sono risultati inferiori sia per peso (P 0.004) che per altezza (P 0.002) nei probandi rispetto ai co-gemelli. L'outcome intellettivo è risultato nella norma in tutti i pazienti.

### CONCLUSIONI

L'IC con GIS è la più comune eziologia nei gemelli. L'evoluzione clinica dell'IC è in genere favorevole, risultando transitorio in oltre la metà dei nostri casi con GIS. Il re-screening neonatale per IC tra la 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> settimana si conferma un valido approccio per identificare i gemelli ipotiroidei.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 175 - RELAZIONE A “U” TRA FILTRATO GLOMERULARE STIMATO (EGFR) E FATTORI DI RISCHIO CARDIOMETABOLICO NELL’OBESITÀ PEDIATRICA

*Roberta Ricotti*<sup>(1)</sup> - *Giulia Genoni*<sup>(1)</sup> - *Enza Giglione*<sup>(1)</sup> - *Alice Monzani*<sup>(1)</sup> - *Martina Nugnes*<sup>(1)</sup> - *Sara Zanetta*<sup>(1)</sup>  
*Matteo Castagno*<sup>(1)</sup> - *Agostina Marolda*<sup>(1)</sup> - *Francesca Archero*<sup>(1)</sup> - *Gianluca Aimaretti*<sup>(2)</sup> - *Gianni Bona*<sup>(1)</sup>  
*Simonetta Bellone*<sup>(1)</sup> - *Flavia Prodam*<sup>(3)</sup>

*Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(1)</sup> - *Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(2)</sup> - *Divisione di Pediatria, Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

L’obesità pediatrica rappresenta oggi uno dei più allarmanti problemi di salute pubblica. Oltre ai canonici fattori di rischio cardiovascolare studiati in età pediatrica, crescenti evidenze suggeriscono che l’obesità possa essere causa di danno renale cronico. Dati emergenti suggeriscono inoltre che tale disfunzione renale possa insorgere precocemente prima del riscontro di ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2 in età adulta. Limitati ancora gli studi in età pediatrica. Pertanto, l’obiettivo di questo studio è stato ricercare, in un’ampia coorte di soggetti pediatrici obesi, marcatori precoci di funzionalità renale associati alle comorbidità dell’obesità; in particolare, descrivere la prevalenza di microalbuminuria, iperuricemia ed alterata funzionalità renale, indagandone le eventuali correlazioni anche con altri fattori di rischio cardio-metabolico.

### METODI

360 bambini ed adolescenti obesi sani sottoposti ad indagini cliniche e biochimiche (con OGTT). La microalbuminuria è stata definita come rapporto albuminuria/creatininuria di 30-300 mg/g confermato su 3 campioni mattutini distinti. Sono stati utilizzati percentili dell’eGFR specifici per sesso ed età. L’iperuricemia è stata definita con acido urico  $\geq 5.5$  mg/dL.

### RISULTATI

La prevalenza di microalbuminuria è risultata del 6.4%. Il 69.6% dei soggetti con microalbuminuria presentava iperfiltrazione glomerulare ed il 30.4% era ai limiti superiori di normalità. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra microalbuminuria e fattori di rischio cardiovascolare. Ipofiltrazione ed iperfiltrazione glomerulare erano presenti rispettivamente nell’1.4% e nel 60.8%. È emersa una relazione ad “U” tra eGFR e valori di pressione arteriosa sistolica, enzimi epatici, glucosio ed insulina durante OGTT, insulino-resistenza e sensibilità, vitamina D. L’iperuricemia (27.5%) aumentava il rischio di ipertensione arteriosa, HDL  $\leq 10^{\circ}$  percentile ed alterata tolleranza glicidica (glicemia  $\geq 155.0$  mg/dL) a 60 minuti dopo OGTT. I soggetti con iperuricemia presentavano valori glicemici e insulinemici più elevati, sia a digiuno sia durante OGTT, associati a maggiore insulino-resistenza e minore insulino-sensibilità.

### CONCLUSIONI

L’eGFR può essere utile nell’identificare un peggiore profilo cardio-metabolico nell’obesità pediatrica, soprattutto in presenza di valori agli estremi della curva di distribuzione. L’ipofiltrazione glomerulare è risultata non trascurabile. Nei soggetti con iperfiltrazione o iperuricemia è necessario indagare la fase di secrezione precoce di insulina ed i livelli di glucosio dopo OGTT. Indeterminato il valore predittivo della microalbuminuria nell’obesità pediatrica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 176 - CASO CLINICO: SINDROME DI TURNER: UN INUSUALE PATTERN GENETICO

*Lucia Martino - Marta Marchi - Katia Perri - Elena Poggi - Roberto Gastaldi - Mohamad Maghnie*

*Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

G. D. A., nata a 36 settimane, peso 2530 g, dopo gravidanza complicata da rottura prematura delle membrane. In follow-up presso altro Centro Endocrinologico dall'età di 6 anni per scarso accrescimento, giunge alla nostra osservazione a 13 anni per secondo parere.

Le indagini precedentemente effettuate rilevavano:

- cariotipo: 45,XO(16 metafasi analizzate)
- ecografia pelvica: utero ed ovaio prepuberi
- LH 0,2 U/L, FSH 13,9 U/L, estradiolo 5 pg/mL

A 7 anni ha avviato terapia con ormone della crescita (0,044 mg/Kg/die), a 12 anni avviata terapia con etinilestradiolo (cp 1,5 µg/die). Nessun miglioramento della velocità di crescita staturale, avvio dello sviluppo puberale (Tanner 2).

Obiettivamente cubito valgo, impianto basso delle orecchie, attaccatura "a trigono" dei capelli, ipoplasia delle unghie, palato ogivale, micrognatia, fronte ampia, statura ai limiti inferiori della norma, lieve ritardo mentale.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Esami ematici: normale funzionalità tiroidea, screening per celiachia negativo, IGF1 1,8 sds per sesso ed età, FSH, LH ed estradiolo compatibili con Tanner 2.

Eco reni e vie urinarie: non evidenza di malformazioni

Ecocardiogramma: nella norma

Rx carpo: 12 anni e 8 mesi

Ecografia pelvica: ovaie plurifollicolari ed utero in fase di differenziazione

Curva da carico Orale di Glucosio (OGTT): normale tolleranza glucidica

Esame audiometrico: nella norma.

Abbiamo richiesto nuova analisi citogenetica su 100 metafasi: 45,X(99)46,X,r(X)(p22q28): mosaicismo con due linee cellulari, una con monosomia X in 99 metafasi sulle 100 analizzate ed una con cariotipo femminile a 46 cromosomi con un cromosoma X ad anello in una metafase sulle 100 analizzate. La FISH ha mostrato la presenza di segnale per entrambe le braccia nel cromosoma X ad anello.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

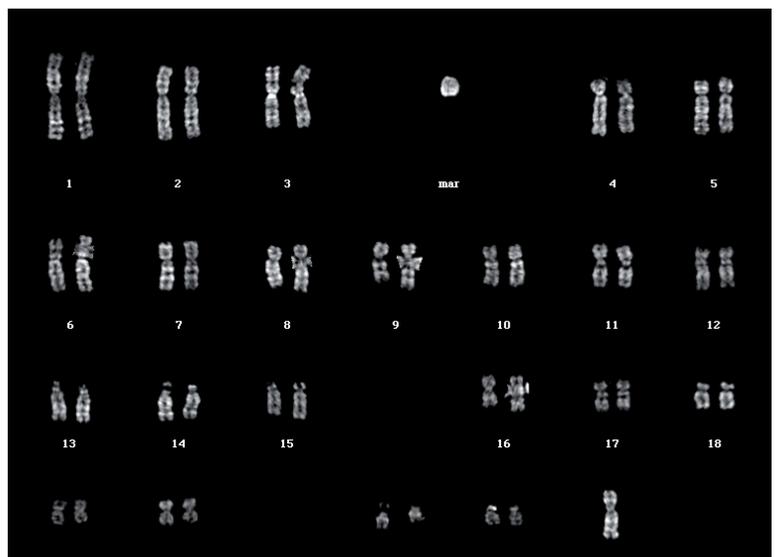
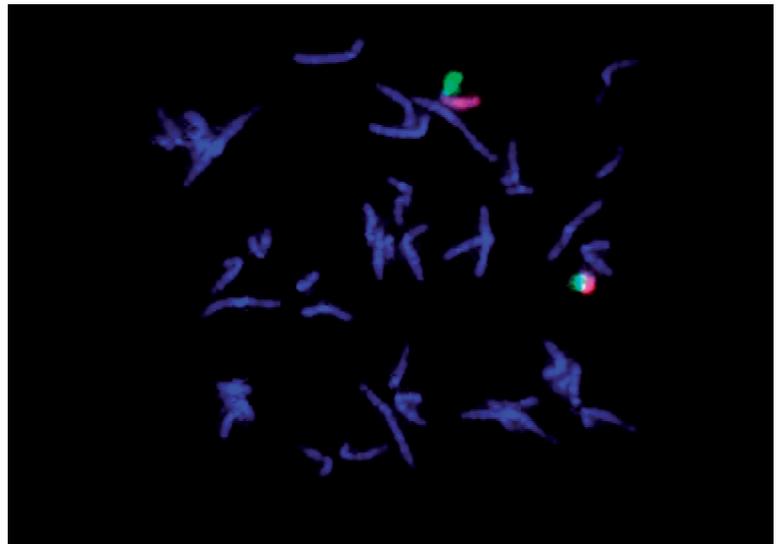
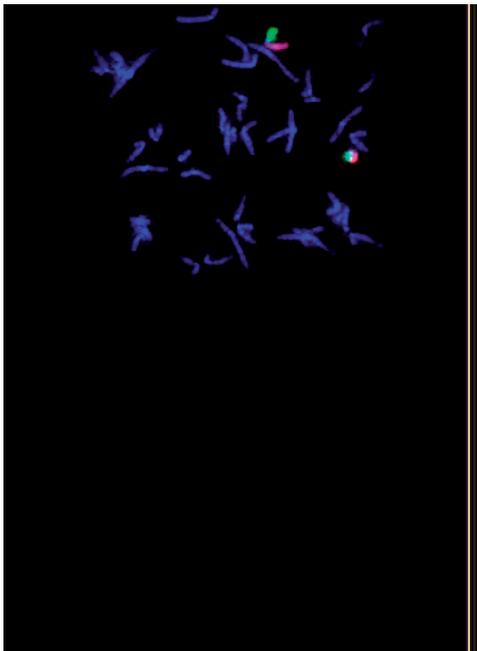
Dalla letteratura emerge che nel 6% delle pazienti con S. di Turner è presente un cromosoma X ad anello e ciò si correla con un quadro fenotipico più lieve. Vista la non soddisfacente risposta alle terapie in atto (rGH ed etinilestradiolo), le abbiamo sospese entrambe e rivedremo la ragazza dopo 6 mesi.

*Vedi immagini alla pagina successiva.*

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue 176 - CASO CLINICO: SINDROME DI TURNER: UN INUSUALE PATTERN GENETICO



Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 177 - FENOTIPO CLINICO E PROFILO METABOLICO DI 6 PAZIENTI ADULTI CON SINDROME DI SILVER RUSSELL

*Giuseppa Patti*<sup>(1)</sup> - *Anna Allegri*<sup>(1)</sup> - *Paola Diana*<sup>(1)</sup> - *Flavia Napoli*<sup>(2)</sup> - *Marta Marchi*<sup>(1)</sup> - *Sara Notarnicola*<sup>(1)</sup>  
*Natascia Di Iorgi*<sup>(1)</sup> - *Mohamad Maghnie*<sup>(1)</sup>

*Università di Genova, Giannina Gaslini, Genova, Italia*<sup>(1)</sup> - *Giannina Gaslini, Giannina Gaslini, Genova, Italia*<sup>(2)</sup>

La sindrome di Silver Russell (SRS) è una malattia epigenetica rara (1:100.000), di cui esistono pochi dati in età adulta (2 casi riportati in letteratura).

### OBIETTIVO

Descrivere il fenotipo clinico e il profilo metabolico di 6 pazienti italiani adulti con diagnosi di SRS (età media 26,7 anni, range 18-46 anni).

### POPOLAZIONI E METODI

In tutti i casi la diagnosi clinica è stata confermata geneticamente: 2 pazienti presentano una ipometilazione del cromosoma 11p15 (11p15 LOM), 2 casi disomia uniparentale del cromosoma 7 (UDP7), 2 casi duplicazione del cromosoma 11. È stata eseguita una valutazione metabolica con curva da carico di glucosio (OGTT) e densitometria ossea (DEXA).

### RISULTATI

Tutti i pazienti tranne uno sono nati piccoli per l'età gestazionale (peso medio alla nascita -2,37 SD, lunghezza media alla nascita -2,8 SD). Tutti i pazienti presentano le caratteristiche fenotipiche classiche: macrocefalia relativa, bozze frontali, facies triangolare. I due casi con 11p15 LOM presentano asimmetria corporea. In tutti i pazienti tranne in due si è assistito ad una riduzione del punteggio clinico di Netchine Harbison (NH) in età adulta (score medio 5.16 in età pediatrica, 4.5 in età adulta). L'altezza definitiva media dei pazienti è -3,16 deviazioni standard (DS), range da -5 a -1,7 DS e solo un paziente ha ricevuto terapia con ormone della crescita. 2 pazienti hanno mantenuto un BMI < -2 SD in età adulta, 2 pazienti sono normopeso, 1 paziente è obesa. Un paziente presenta un ritardo cognitivo. 2 pazienti presentano intolleranza glucidica e insulino-resistenza. La DEXA ha mostrato una densitometria ossea nei limiti della norma (L1-L4 Z-score medio  $-0,05 \pm 1,236$ ; total body Z-score medio  $0,267 \pm 0,95$ ) con un'elevata percentuale di massa grassa (media  $39,4\% \pm 10,65$ , range 26-55,7%).

### CONCLUSIONI

Seppure il fenotipo clinico diventi più sfumato con l'età, la diagnosi clinica di SRS basata sul punteggio clinico di NH è possibile anche in età adulta. In virtù dei dati seppure eseguiti segnalati in letteratura e della nostra esperienza, una valutazione del metabolismo glucidico e osseo è fondamentale in questi soggetti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 178 - CASO CLINICO: 2 CASI DI IPERSECREZIONE DI GH

*Alessandra Sauna*<sup>(1)</sup> - *Daniele Tessaris*<sup>(2)</sup> - *Tiziana Antonia Timpanaro*<sup>(1)</sup> - *Valeria Panebianco*<sup>(1)</sup>  
*Claudia Maria Meli*<sup>(1)</sup> - *Patrizia Matarazzo*<sup>(2)</sup> - *Luisa De Sanctis*<sup>(2)</sup> - *Manuela Caruso-Nicoletti*<sup>(1)</sup>

*AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele" Catania, Dipartimento di Pediatria Centro di Endocrinologia e Diabetologia, Catania, Italia*<sup>(1)</sup>  
*SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita Università di Torino, Torino, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Giungono alla nostra osservazione due bambine, una di 3,6 anni con storia recente di sanguinamento genitale ed evidenza ecografica di cisti ovarica a struttura follicolare, successivamente regredita; e una di 2,5 anni per eccessiva accelerazione della crescita negli ultimi 9 mesi.

Presentano altezza, peso e BMI >97° centile, target familiare sul 25° centile. All'esame obiettivo la prima presenta asimmetria facciale, due macchie caffelatte, telarca in fase di regressione, ircarca e pubarca assenti; la seconda presenta facies grossolana, tre macchie caffelatte, prepubere.

### IPOSTESI ED INDAGINI DIAGNOSTICHE

Risultati gonadotropine di tipo prepuberale, ormoni tiroidei, insulina, cortisolo, metabolismo del calcio nella norma e valori notevolmente aumentati di IGF-1 e PRL e del GH basale in una, nell'altra, nel sospetto di ipersecrezione di GH, è stato eseguito test di soppressione del GH con valori di GH >2.5 ng/ml a due ore dal carico orale di glucosio. Per entrambe l'età ossea è compatibile con l'età cronologica. Si esegue quindi RM encefalo-ipofisi. Nel primo caso la RM mostra peduncolo ipofisario in asse, di dimensioni regolari, ma per il riscontro di asimmetria del basicranio con proliferazione a carattere espansivo si integra con TC e scintigrafia ossea, che confermano la displasia fibrosa cranica a carico del massiccio facciale. Nel secondo caso si evidenzia un adenoma isolato dell'adenoipofisi.

### DIAGNOSI E TERAPIA

Entrambe hanno eseguito esame genetico per mutazioni del gene GNAS, risultato negativo.

Nel primo caso il quadro clinico permette di porre diagnosi di sindrome di McCune Albright (MAS). Nel secondo caso, nel sospetto di sindrome X-LAG è stato eseguito CGH-array, ancora in corso. Entrambe hanno iniziato terapia con Octreotide long-acting alla dose di 10 mg mese i.m. con rapido controllo dei valori di IGF-1.

La MAS si associa a ipersecrezione di GH nel 20% dei casi e in questi la displasia fibrosa è sempre a carico di cranio e massiccio facciale. Tra le cause di iperaccrescimento in età pediatrica gli adenomi GH o GH/PRL secernenti sono estremamente rari. L'X-LAG rappresenta circa l'80% dei casi di adenoma ipofisario isolato, con insorgenza nei primi anni di vita e maggior frequenza nel sesso femminile.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 179 - GENE SHOX: NON SOLO NELLA BASSA STATURA DISARMONICA

*Laura Lucchetti*<sup>(1)</sup> - *Laura Penta*<sup>(2)</sup> - *Alberto Leonardi*<sup>(1)</sup> - *Marta Cofini*<sup>(1)</sup> - *Susanna Esposito*<sup>(1)</sup>

*Azienda ospedaliera di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia*<sup>(1)</sup> - *Azienda ospedaliera di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, AOPG, Perugia, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Le mutazioni in eterozigosi del gene *SHOX* (Short Stature HomeboX containing), sono responsabili del 60% di casi di Leri-Weill-discondrostenosis (LWD) e di alcuni casi di bassa statura idiopatica (ISS). Nel nostro studio abbiamo analizzato la frequenza delle mutazioni del gene *SHOX* in una popolazione di pazienti con bassa statura e valutato l'associazione genotipo-fenotipo sulla base delle proporzioni corporee.

### METODI

È stata effettuata l'analisi molecolare del gene *SHOX* (MLPA e sequenziamento) in 19 bambini con ISS (altezza per età < -2 SD) o con crescita alterata e parametri di Rappold positivi o con parenti di 1° grado con sospetta LWD. In tutti i soggetti è stato calcolato lo score di Rappold, sulla base delle misure antropometriche, della valutazione dell'ipertrofia muscolare, delle caratteristiche degli arti superiori e della presenza della deformazione di Madelung. Lo studio genetico e le misurazioni antropometriche sono state estese ai genitori e ai fratelli dei casi positivi.

### RISULTATI

Le mutazioni del gene *SHOX* sono state individuate su 4 dei 19 bambini esaminati (21%). Sono state identificate: due diverse delezioni in eterozigosi a livello dell'*up-stream* del gene, una delezione nel *down-stream* e una mutazione puntiforme nell'esone 3. L'analisi dei familiari ha rilevato la mutazione del gene nelle madri di 3 dei pazienti positivi e in un fratello. Solo nel paziente con delezione a livello del *down-stream* abbiamo osservato parametri di Rappold positivi e madre con LWD. Negli altri 3 casi la mutazione si è associata a bassa statura armonica (score di Rappold non patologico), con riscontro di deformazione di Madelung nelle madri. L'unico fratello con mutazione del gene (delezione dell'*up-stream*) non presentava bassa statura né parametri di Rappold positivi.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio suggerisce che le mutazioni del gene *SHOX*, soprattutto quelle dell'*up-stream*, vadano indagate in tutti i pazienti con ISS e non solo in quelli con bassa statura disarmonica. Inoltre, la nostra casistica evidenzia che le mutazioni a livello dell'*up-stream* nei bambini si associano ad un quadro clinico di bassa statura più sfumato, che può tuttavia evolvere ed essere diagnosticato in età adulta.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 180 - FORME EVOLUTIVE E “ABORTIVE” DI PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE: ESPERIENZA DI UN CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

*Rita Ortolano - Valentina Assirelli - Ilaria Bettocchi - Giulio Maltoni - Federico Baronio - Alessandra Cassio*

*UO Pediatria, Programma di Endocrinologia, AOU S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna., Bologna, Italia*

### OBIETTIVI

La pubertà precoce centrale (PPC) può esprimersi in forme a diverso carattere clinico ed evolutivo. Nella patogenesi di alcune PPC sono stati recentemente considerati fattori ambientali interferenti. Obiettivo dello studio è la valutazione retrospettiva delle modalità evolutive puberali nelle pazienti afferite al nostro centro per Telarca Prematuro (TP) negli ultimi 10 anni.

### METODI

Nel periodo 2004-2014, sono state esaminate 244 bambine (EC  $6.5 \pm 1.32$  anni) giunte per TP, con un follow-up di 36 mesi (range 2-10 anni). In 147/244 casi è stato somministrato un questionario riguardante aspetti anamnestici, farmacologici e/o ambientali.

### RISULTATI

143 bambine (Gruppo 1) sono risultate affette da PPC rapidamente progressiva e trattate con GnRHa. Nelle restanti 101 bambine non trattate, 41 hanno mostrato telarca isolato (Gruppo 2b), 60 hanno mostrato segni ormonali ed ecografici di attivazione puberale regrediti entro 12 mesi (Gruppo 2a). L'incidenza di quest'ultima forma da noi definita “abortiva” (PPA) è risultata tendenzialmente in aumento nella decade considerata (dal 9% al 20%).

Tabella. Dati alla diagnosi.

	GRUPPO 1	GRUPPO 2A	GRUPPO 2B
Picco LH (U/L)	$13.7 \pm 17.76^*$	$3.93 \pm 0.71^{**}$	$2.16 \pm 0.50$
Età ossea	$9.38 \pm 1.46^*$	$7.9 \pm 1.72$	$7.9 \pm 1.21$
Volume uterino ml (VU)	$6.2 \pm 4.91^*$	$3.84 \pm 1.01^{**}$	$2.0 \pm 0.78$

\*  $p < 0.05$  vs Gruppo 2; \*\*  $p < 0.05$  vs Gruppo 2b

Ad 1 anno dalla diagnosi sono scomparse le differenze nel VU nel gruppo 2A rispetto al gruppo 2B ( $3.21 \pm 0.8$  vs  $2.95 \pm 1.02$ ). L'età del menarca è risultata sovrapponibile nei 3 gruppi esaminati.

È emersa un'ipertireotropinemia nel 13% del Gruppo 1 e nel 28% del Gruppo 2a ( $p < 0.05$ ).

La statura finale è risultata significativamente maggiore rispetto alla statura target ( $p < 0.05$ ) solo nei casi del Gruppo 2.

L'assunzione di farmaci omeopatici è stata segnalata nel 60% del Gruppo 2A e nel 40% dei Gruppi 1 e 2B.

### CONCLUSIONI

La forma di PPA appare in aumento nella nostra esperienza e richiede attento follow-up. La sua patogenesi appare tuttora poco chiara. Nella PPA e nella PPC il riscontro di ipertireotropinemia appare più frequente rispetto alla popolazione generale.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 181 - CASO CLINICO: DUE ESORDI INSOLITI DI IPOTIROIDISMO IN ETÀ PEDIATRICA

*Alberto Leonardi<sup>(1)</sup> - Laura Lucchetti<sup>(1)</sup> - Laura Penta<sup>(2)</sup> - Marta Cofini<sup>(1)</sup> - Susanna Esposito<sup>(1)</sup>*

*Azienda ospedaliera di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia<sup>(1)</sup> - Azienda ospedaliera di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, AOPG, Perugia, Italia<sup>(2)</sup>*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

I sintomi più comuni di tiroidite autoimmune all'esordio sono: gozzo, velocità di crescita patologica, astenia, stipsi, intolleranza al freddo, ridotto rendimento scolastico, incremento ponderale, sviluppo puberale alterato e secchezza cutanea. Riportiamo due casi di ipotiroidismo giovanile autoimmune con esordio non tipico e non diagnosticati tempestivamente.

1° caso: S. è un bambino di 4 anni arrivato alla nostra attenzione per riscontro occasionale di versamento pericardico asintomatico, rilevato durante l'esecuzione di un'ecografia addominale per storia di dolori addominali ricorrenti. In anamnesi veniva segnalata velocità di crescita patologica (IGF-1 nella norma). All'esame obiettivo iniziale il piccolo presentava BMI >90<sup>o</sup>C secondo le curve SIEDP e bradicardia (FC <2 DS per età).

2° caso: M., bambina di 9 anni, è arrivata alla nostra attenzione per mialgie diffuse, astenia, incremento ponderale ed episodi di sanguinamento vaginale ad andamento intermittente e presenti da circa 2 anni. Dagli esami ematici urgenti è risultato un notevole incremento delle CPK (>5 volte la norma).

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

1° caso: Dopo aver eseguito ecocardiografia che ha confermato e quantificato il versamento (> 20 mm) ed ECG risultato nella norma, è stato possibile escludere una pericardite acuta e indirizzare le nostre indagini eziologiche sulle cause di versamento pericardico isolato in età pediatrica, quali neoplasie, infezioni batteriche o virali, connettivopatie, patologie renali, ipotiroidismo.

2° caso: In considerazione della rabdomiolisi, senza compromissione cardiaca né renale, sono stati effettuati prelievi ematici, per escludere le più comuni cause di ipercreatinfosfochinasiemia.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Entrambi i pazienti avevano familiarità per tiroidite autoimmune. Questo dato insieme ad alcuni sintomi sospetti (scarso accrescimento e bradicardia nel primo caso ed incremento ponderale e sanguinamenti genitali nel secondo) ci hanno spinti ad indagare la funzionalità tiroidea di entrambi riscontrando TSH elevato e FT4 inferiore alla norma, con anticorpi positivi ed ecografia tiroidea suggestiva per tiroidite.

### DIAGNOSI e TERAPIA

Dopo l'avvio della terapia sostitutiva con L-tiroxina hanno entrambi raggiunto gradualmente una condizione di eutiroidismo con completa regressione dei sintomi.

L'ipotiroidismo autoimmune deve essere preso in considerazione, come diagnosi differenziale, nei casi di versamento pericardico o di rabdomiolisi, poiché possono rappresentarne rare ma severe complicanze.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 183 - RACHITISMO IPOFOSFOREMICO FAMILIARE: RISULTATI DI UN FOLLOW-UP A MEDIO E LUNGO TERMINE. ESPERIENZA DI UN CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

*Federico Baronio - Rita Ortolano - Yasamin Aazam Rahimian - Ilaria Bettocchi - Federica Tamburrino - Laura Mazzanti  
Alessandra Cassio*

*UO Pediatria, Programma di Endocrinologia,, AOU S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia*

### OBIETTIVI

Valutare gli effetti auxologici e clinici a medio e lungo termine in 18 pazienti con rachitismo ipofosforemico (HR) seguiti presso un unico Centro di Endocrinologia Pediatrica.

### METODI

I pazienti sono stati sottoposti ad un follow up di  $7.5 \pm 4.5$  anni (età cronologica alla diagnosi:  $3 \pm 2$  anni; 1.5 anni (range 0 – 7.9) dall'insorgenza dei sintomi. Sono stati trattati con calcitriolo (dose media  $26.1 \pm 4.5$  ng/kg/die) e fosfati ( $52 \pm 12$  mg/kg/die) in 3-4 dosi quotidiane. 6/18 casi sono stati trattati con ormone della crescita (GH) per  $4.8 \pm 1$  anni per riscontro di deficit di GH.

### RISULTATI

La statura alla diagnosi è risultata  $-2.18 \pm 0.85$  SDS; quella all'ultimo controllo  $-2.0 \pm 0.7$  SDS. Nei 6 pazienti trattati con GH è risultata  $-2.99 \pm 0.48$  SDS alla diagnosi e  $-2.57 \pm 0.34$  SDS all'ultima visita. 9 casi hanno richiesto correzione chirurgica delle malformazioni scheletriche; 9 casi hanno manifestato complicanze nefrologiche (in 4 casi nefrocalinosi e in 5 casi ipercalcemia del seno renale); 5 casi hanno presentato complicanze neurologiche (2 casi di sindrome di Arnold-Chiari, 1 caso di craniostenosi con ritardo mentale e 2 casi di epilessia); 9 pazienti hanno avuto coinvolgimento odontoiatrico. La diagnosi genetica è disponibile in 11/18 pazienti: in 10 casi vi è una mutazione sul gene PHEX; in 1 caso è stato identificato un polimorfismo in omozigosi a livello del gene DMP1.

### CONCLUSIONI

Si conferma nei nostri casi variabilità nel quadro clinico e nell'outcome. Le comorbidità sono principalmente legate a bassa statura (100%) e deformità scheletriche (100%) che hanno richiesto correzione chirurgica nel 50% dei casi. Da sottolineare il rischio di complicanze neurologiche. È pertanto fondamentale un follow up multidisciplinare a lungo termine in questi pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 184 - CASO CLINICO: UN ECCESSO DI EREDITÀ MATERNA

*Maria Vincenza Mastrolia*<sup>(1)</sup> - *Chiara Rubino*<sup>(1)</sup> - *Chiara Petrolini*<sup>(1)</sup> - *Laura Dosa*<sup>(2)</sup> - *Maurizio De Martino*<sup>(3)</sup>  
*Stefano Stagi*<sup>(3)</sup>

*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Unità di Genetica e Medicina Molecolare, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup> - *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(3)</sup>

La sindrome di Prader-Willi rappresenta la più comune forma di obesità su base sindromica. La maggioranza dei casi insorge in maniera sporadica ed è legata all'assenza dell'espressione del gene paterno nel braccio lungo del cromosoma 15 a causa di una delezione, una disomia materna o più raramente per difetti dell'imprinting.

Descriviamo il caso di Jorge, ragazzo di 17 anni di origine boliviana, adottato all'età di tre anni, giunto alla nostra attenzione per obesità tronculare, iperfagia e micropene. Il fenotipo è caratterizzato dalla presenza di occhi incavati, occipite piatto, palato alto, gibbo scoliotico a doppia curva e piede piatto. Il ragazzo presenta ipoplasia del rene destro con funzionalità escrettrice conservata per attività vicariante del controlaterale. Jorge manifesta, inoltre, un ritardo dello sviluppo psico-motorio e tratti comportamentali di tipo compulsivo (iperfagia, fobie multiple, lesioni da grattamento/scarificazione diffuse) per i quali è in terapia con sertralina. Agli esami ematici effettuati durante il follow-up endocrinologico emerge un incremento del valore dell'emoglobina glicosilata e ridotta tolleranza al glucosio con insulinoresistenza. L'ecografia addome mostra steatosi epatica di I-II grado. Pertanto, Jorge viene posto in terapia dietetica e farmacologica con metformina con miglioramento del profilo glucidico e dell'indice di massa corporea.

Dal momento che il quadro fenotipico di Jorge ricorda quello di una Sindrome di Prader-Willi, in passato erano stati eseguiti accertamenti genetici. Il cariotipo era risultato normale di tipo maschile e il test di metilazione della regione 15 q11.2 aveva escluso la presenza di alterazioni. Tuttavia, le successive indagini tramite CGH array hanno evidenziato la presenza di amplificazione di circa 9 Mb in 15 q11.2-q13.1 e duplicazione di circa 1,57 Mb in 15 q13.2-q13.3. La regione 15 q11.2-q13.1 coinvolge il locus Prader-Willi/Angelman ed in particolare, nel caso di Jorge, le caratteristiche cliniche e fenotipiche riconducono alla Sindrome di Prader-Willi. In base all'esito delle indagini effettuate è possibile ipotizzare che tale quadro sia attribuibile a una tetrasomia della regione che comprende il locus associato alla sindrome sul cromosoma materno.

Il nostro caso riporta una rara descrizione di riarrangiamento a livello 15q11.2-q13.1 associato a caratteristiche endocrinologiche Prader-Willi-like e contribuisce ad una migliore definizione del fenotipo di questi pazienti.

### BIBLIOGRAFIA

- Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21:126-135.
- Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. *Genet Mol Res.* 2014;13:2290-8.
- Coppola A, Ruosi P, Santulli L, Striano S, Zara F, Striano P, Sisodiya SM. Neurological features and long-term follow-up in 15q11.2-13.1 duplication. *Eur J Med Genet.* 2013 Nov;56(11):614-8.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 185 - EFFICACIA E SICUREZZA DI DEGLUDEC NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1

*Barbara Predieri*<sup>(1)</sup> - *Patrizia Bruzzi*<sup>(1)</sup> - *Federico Bonvicini*<sup>(1)</sup> - *Silvia Poluzzi*<sup>(1)</sup> - *Giulio Maltoni*<sup>(2)</sup> - *Vanna Graziani*<sup>(3)</sup>  
*Tosca Suprani*<sup>(4)</sup> - *Stefano Zucchini*<sup>(2)</sup> - *Lorenzo Iughetti*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale S. Orsola-Malpighi, Dipartimento di Pediatria, Bologna, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale Santa Maria Delle Croci, Dipartimento di Pediatria, Ravenna, Italia*<sup>(3)</sup> - *Ospedale Bufalini, Dipartimento di Pediatria, Cesena, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

L'insulina Degludec (IDeg) è un nuovo analogo lento basale che negli adulti con diabete di tipo 1 (DM1) ha permesso di ottenere valori glicemici più bassi ed un minor numero di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina Glargine (IGlar). Gli studi pubblicati in letteratura sugli effetti di IDeg nei soggetti in età evolutiva sono pochi. Scopo di questo studio è stato quello di valutare efficacia e sicurezza di IDeg in bambini ed adolescenti con DM1.

### METODI

Sono stati reclutati 20 pazienti con DM1 (15.1±4.0 anni; 9 maschi, 7 prepuberi; durata DM1 7.2±3.7 anni; IGlar ≥1 anno) in cui è stato cambiato l'analogo lento basale, passando dall'iniezione giornaliera di IGlar a quella di IDeg. BMI-SDS, HbA1c, FPG, numero di episodi di ipoglicemia grave, e dose di insulina (UI/kg/die) [IGlar o IDeg più analogo rapido/rapida] sono stati raccolti al momento dello *switch* da IGlar a IDeg (T0), a 3 (T1) e 6 mesi (T2) dall'inizio di IDeg.

### RISULTATI

Abbiamo dimostrato, longitudinalmente, una riduzione statisticamente significativa della dose di insulina *basal-bolus* ( $\chi^2=13.1$ ;  $p=0.004$ ), di quella prima dei pasti ( $\chi^2=8.68$ ;  $p=0.033$ ) e di IDeg ( $\chi^2=10.1$ ;  $p=0.018$ ). La riduzione della dose di insulina *basal-bolus* è risultata essere determinata dal calo della dose di insulina prima dei pasti (-9.63% a T2), piuttosto che da quello di IDeg (-2.96% a T1). I livelli di HbA1c non sono migliorati ( $\chi^2=1.66$ ;  $p=0.435$ ), tuttavia, rispetto a T0, abbiamo riscontrato una riduzione del valore di 0.35% punti al T1 e di 0.20% punti al T2. FPG è risultato significativamente diminuito al T1 (-18.6±34.1 mg/dl,  $p=0.05$ ). Il passaggio da IGlar ad IDeg non ha determinato significative modifiche del BMI-SDS ovvero nessun episodio di ipoglicemia grave.

### CONCLUSIONI

Rispetto a quanto riscontrato in età adulta, i nostri dati suggeriscono che in età evolutiva il passaggio da IGlar ad IDeg dovrebbe prevedere una riduzione del 5% della dose di analogo lento basale e del 10% della dose di insulina ai pasti. IDeg sembra migliorare il controllo glicemico, riducendo sia la glicemia a digiuno che l'HbA1c in assenza di complicanze acute. IDeg può essere considerata utile e ben tollerata anche nei bambini ed adolescenti con DM1.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 186 - CASO CLINICO: UN RARO CASO DI PSEUDOIPOALDOSTERONISMO

*Laura Capirchio*<sup>(1)</sup> - *Serena Ciabattoni*<sup>(2)</sup> - *Matteo Della Monica*<sup>(2)</sup> - *Rosa Maria Roperto*<sup>(3)</sup> - *Marco Materassi*<sup>(3)</sup>  
*Maurizio De Martino*<sup>(1)</sup> - *Stefano Stagi*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Scienze della Salute, Firenze, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Unità di Genetica e Medicina Molecolare, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Unità di Nefrologia e Dialisi, Firenze, Italia*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

A. è nato da genitori non consanguinei, senza familiarità per patologie congenite, da IV gravidanza decorsa con polidramnios; parto cesareo d'elezione a 38 settimane EG. P.N. 3580g (>75°P), lunghezza 50cm (>50°P). A 10 giorni di vita è stato condotto in DEA per il riscontro di cefaloematoma parietale in assenza di traumatismo. All'esame obiettivo si rilevava calo ponderale (-9% circa del P.N.) senza segni di disidratazione. Sono state eseguite ecografia cerebrale e TC cranio, entrambe risultate negative. Gli esami ematici eseguiti hanno evidenziato importante iponatriemia (Na 127 mEq/L, v.n. 133-145) ed iperkaliemia (K 6.1 mEq/L, v.n. 3.3-5.2).

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Scarso accrescimento in neonato con iponatriemia e iperkaliemia/ pseudoipoaldosteronismo/ ipoaldosteronismo.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami di approfondimento endocrinologico hanno mostrato valori elevati di aldosterone (33575 pmol/L, v.n. 138-830) e di renina plasmatica (3201 microU/ml, v.n. 2.8-39.9). I valori di 17-OH Progesterone, cortisolo, ACTH e la funzionalità tiroidea sono risultati nella norma. E' stato effettuato prelievo per eseguire array-CGH su DNA di A. e dei genitori.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

La diselettrolitemia riscontrata inizialmente e i valori estremamente elevati di aldosterone e renina plasmatica hanno orientato verso una forma di Pseudoipoaldosteronismo (PHA). Sono state intraprese idratazione endovenosa con soluzione gluco-salina, supplementazione orale con NaCl e terapia con fludrocortisone. I valori degli elettroliti si sono immediatamente normalizzati, mentre i valori di aldosterone e renina hanno mostrato miglioramento durante il follow-up: dopo 4 mesi sono risultati notevolmente ridotti (rispettivamente 10936 pmol/L e 451.2 microU/ml), e quindi normalizzati dopo 12 mesi (rispettivamente 460 pmol/L e 272.90 microU/ml). A. ha presentato un ottimo accrescimento staturale-ponderale (P 7.550 Kg, >95°P e L 66.3 cm, 90°P). La diagnosi definitiva di PHA è stata confermata dall'esame genetico che ha evidenziato una delezione "de novo" in 4q31.33 che coinvolge il recettore dei mineralcorticoidi e correla con PHA di tipo 1 a trasmissione AD.

In conclusione, il nostro caso descrive un paziente con PHA dovuto ad aploinsufficienza del gene del recettore dei mineralcorticoidi ed evidenzia l'utilità dell'esecuzione di un array-CGH nel caso di assenza di mutazioni e presenza di clinica sospetta per PHA.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 187 - MALATTIA PARODONTALE IN BAMBINI ED ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1: EFFICACIA DELLA SOMMINISTRAZIONE ORALE DI LACTOBACILLUS REUTERI

*Barbara Predieri*<sup>(1)</sup> - *Chiara Cattelani*<sup>(1)</sup> - *Valentina Cenciarelli*<sup>(1)</sup> - *Silvia Mazzoni*<sup>(1)</sup> - *Giovanna Russo*<sup>(1)</sup>  
*Dalila Miceli*<sup>(2)</sup> - *Andrea Forabosco*<sup>(2)</sup> - *Lorenzo Iughetti*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Modena, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Nei soggetti con diabete di tipo 1 (DM1) il rischio di sviluppare malattia parodontale è fino a 5-volte maggiore rispetto ai soggetti sani; tuttavia, in età evolutiva, le prove a sostegno dell'associazione tra queste due malattie sono controverse. La somministrazione orale di probiotici crea un biofilm e protegge i tessuti orali contro l'azione dei batteri patogeni parodontali. Scopo di questo studio longitudinale è stato quello di valutare gli effetti della somministrazione di probiotici (*Lactobacillus reuteri*) sulla salute orale di bambini ed adolescenti con DM1.

### METODI

Sono stati reclutati 43 pazienti con DM1 (11.3±2.77 anni; durata DM1 58.2±38.0 mesi) randomizzati nel Gruppo A (probiotico - 10<sup>8</sup> CFU/die per 3 mesi) e nel Gruppo B (senza probiotico). Al *baseline* (T0) e dopo 3 mesi (T1) sono stati valutati i seguenti parametri: *Full Mouth Plaque Score* (FMPS), *Full Mouth Bleeding Score* (FMBS), dose di insulina (UI/kg/die) e HbA1c.

### RISULTATI

FMPS al T1 è migliorato sia nel Gruppo A che nel Gruppo B (p<0.05). Nel Gruppo B dal T0 al T1 abbiamo riscontrato un aumento della dose di insulina (0.77±0.17 vs. 0.83±0.18 UI/kg/die; p=0.01) ed un miglioramento dell'HbA1c (82.1±21.4 vs. 69.9±19.1 mmol/mmol; p<0.001). Il controllo metabolico non si è modificato nel Gruppo A. Per valutare l'aderenza alla somministrazione del probiotico nei pazienti del Gruppo A abbiamo eseguito un sondaggio telefonico: 13 pazienti su 22 hanno riferito un'assunzione regolare (Gruppo A1), mentre negli altri la *compliance* è risultata sporadica (Gruppo A2). Confrontando i dati di questi 2 gruppi, al T0 non abbiamo riscontrato differenze nei valori di FMPS e FMBS; al T1 entrambi gli indici sono risultati significativamente inferiori (p<0.05) nel Gruppo A1 rispetto al Gruppo A2. La riduzione longitudinale di FMPS e FMBS è stata dimostrata nel Gruppo A1 (p<0.05) ma non nel Gruppo A2 (Tabella). Nessuna modifica significativa della dose di insulina e di HbA1c è stata dimostrata.

### CONCLUSIONI

I nostri dati preliminari suggeriscono che la regolare somministrazione orale di probiotici potrebbe migliorare la salute orale dei bambini e adolescenti con DM1 e confermano l'importante ruolo del controllo glicemico.

Tabella	Group A1	Group A2	P
<b>T0</b>			
FMPS (%)	88.8±11.2 (90.0)	92.8±12.5 (100.0)	0.367
FMBS (%)	64.6±28.7 (60.0)	78.3±24.1 (80.0)	0.317
<b>T1</b>			
FMPS (%)	70.0±27.1 (80.0) <b>p=0.017 vs. T0</b>	86.1±27.5 (100.0) p=0.465 vs. T0	<b>0.038</b>
FMBS (%)	49.6±23.7 (50.0) <b>p=0.074 vs. T0</b>	78.9±28.4 (95.0) p=0.787 vs. T0	<b>0.025</b>

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 189 - CASO CLINICO: UN'INSOLITA ASIMMETRIA TESTICOLARE IN PAZIENTE CON SINDROME DI BECKWITH WIEDEMANN

*Maria Chiara Pellegrin*<sup>(1)</sup> - *Gianluca Tornese*<sup>(2)</sup> - *Elena Faleschini*<sup>(2)</sup> - *Alessandro Ventura*<sup>(1)</sup>

*IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia*<sup>(1)</sup> - *IRCCS Burlo Garofolo, UCO di Clinica Pediatrica, Trieste, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Un ragazzino affetto da sindrome di Beckwith Wiedemann (BWS) è seguito in ambulatorio endocrinologico per monitorare l'accrescimento. Dato il riscontro neonatale di macrosomia, ipoglicemia transitoria ed ernia ombelicale permagna, la diagnosi di BWS è stata subito ipotizzata e confermata dall'indagine molecolare (disomia uniparentale paterna 11p15 a mosaico). Negli anni la crescita staturale si mantiene sul 90° centile (in linea con il bersaglio genetico), ma si rende sempre più evidente un'emipertrofia localizzata al tronco e agli arti (dismetria di 2 cm agli arti inferiori). Lo sviluppo puberale si avvia regolarmente: all'età di 11 anni volume testicolare bilaterale di 5 ml ed età ossea corrispondente a quella anagrafica. A 13 anni si nota una lieve asimmetria testicolare che peggiora nel tempo, tanto che a 14 anni il volume testicolare è 20 ml a destra e 15 ml a sinistra. Il ragazzo è asintomatico, alla palpazione testicolare non presenta dolore nè tumefazioni di rilievo.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Le ipotesi spaziano da condizioni benigne (idrocele, varicocele, spermatocele), a neoplasie testicolari o paratesticolari (rhabdomyosarcoma), a foci metastatiche, considerando anche l'aumentata incidenza di tumori nella BWS. Una forma di ipertrofia compensatoria viene esclusa dall'anamnesi negativa per critpo-orchidismo e torsione testicolare.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

L'ecografia testicolare conferma l'asimmetria (didimo destro 46 x 31 x 24 mm, sinistro di 35 x 23 x 14 mm) ed evidenzia una regolare ecostruttura di didimi ed epididimi, negando idrocele, varicocele e lesioni focali. L'ecografia addome risulta negativa così come emocromo, LDH e marker tumorali (bHCG, aFP).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

La diagnosi di esclusione è di ipertrofia testicolare unilaterale benigna, raramente descritta in soggetti sani, ma mai in BWS. Nel nostro caso l'asimmetria testicolare è insorta con il progredire dello sviluppo puberale, consensualmente all'emipertrofia pre-esistente. Nella BWS l'emi-ipertrofia può coinvolgere variabilmente un singolo distretto corporeo fino l'intero emisoma: a livello pelvico è descritta l'asimmetria dei genitali esterni con ipospadia nel maschio, ma mai un'asimmetria testicolare. Potrebbe trattarsi di iperplasia delle cellule del Leydig, che nell'ambito della visceromegalia associata alla sindrome è tipicamente bilaterale. Al momento, data la regolare progressione di crescita e sviluppo puberale e l'esclusione di forme tumorali, non abbiamo eseguito biopsia ma semplice monitoraggio clinico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 191 - CASO CLINICO: UN CASO DI DISOSTOSI ACROFACCIALE DI WEYERS CON ANOMALIE ENDOCRINOLOGICHE

*Chiara Rubino*

*Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze, Italia*

La disostosi acrofaciale di Weyers (WAD, OMIM 193530) è una rara patologia autosomica dominante, caratterizzata da lieve riduzione staturale, polidattilia postassiale, distrofia ungueale e anomalie dentarie. La WAD deve essere distinta dalla più comune sindrome di Ellis-van Creveld (OMIM 225500), il cui fenotipo comprende condrodisplasia, anomalie orofacciali e, in circa il 60% dei casi, malformazioni cardiovascolari. Entrambe le patologie sono causate da mutazioni a carico dei geni *EVC* o *EVC2*<sup>1,2</sup>.

Descriviamo un caso di WAD con caratteristiche fenotipiche atipiche. Il paziente è giunto alla nostra attenzione a nove anni di età. Alla nascita aveva presentato un'esadattilia postassiale di mani e piedi, sottoposta a correzione chirurgica all'età di due anni. Presentava altre anomalie scheletriche: bassa statura con arti corti, brevità delle falangi terminali e lieve retrognazia. Inoltre, aveva un'ipoplasia ungueale e anomalie dentarie (denti conici, ipoplasia dello smalto, agenesia degli incisivi permanenti inferiori). Non presentava anomalie elettrocardiografiche ed ecocardiografiche. Aveva già effettuato un CGH array, risultato negativo. L'analisi molecolare di *EVC* e *EVC2* ha identificato una mutazione eterozigote a carico dell'esone 22 del gene *EVC2* (c.3805G>T) precedentemente descritta in letteratura<sup>3</sup>. Tale mutazione non è stata riscontrata nei genitori del bambino.

Dal punto di vista endocrinologico, il paziente presentava un'obesità grave, con peso e indice di massa corporea superiori al 97° percentile sin dall'età di tre anni. L'emoglobina glicata e l'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi) erano nella norma. Il test da carico orale di glucosio evidenziava un quadro di iperinsulinismo con normali valori glicemici (glicemia e insulinemia pari rispettivamente a 100 mg/dl e 12.7 mcU/ml a digiuno, 131 mg/dl e 169 mcU/ml al picco, 119 mg/dl e 155 mcU/ml a 120 minuti). Inoltre alla densitometria ossea a ultrasuoni è emersa un'alterata qualità ossea, con AD-SoS (Amplitude Dependent Speed of Sound) Z-score -3.99, BTT (Bone Transit Time) -2.80. L'alterata densità ossea e l'obesità grave non sono caratteristiche cliniche descritte nella WAD. Pertanto, il nostro caso espande lo spettro fenotipico della WAD. Sono necessari ulteriori studi su ampie casistiche per dimostrare un'associazione tra la sindrome e la specifica mutazione e le caratteristiche cliniche endocrinologiche riportate.

### Bibliografia

- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Weyers acrofacial dysostosis; WAD. Number: 193530. Date last edited: 12/11/2014.
- Ruiz-Perez VL, Goodship JA. Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodental dysostosis are caused by cilia-mediated diminished response to hedgehog ligands. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2009;151C:341-351.
- D'Asdia MC, Torrente I, Consoli F et al. Novel and recurrent *EVC* and *EVC2* mutations in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis. *European Journal of Medical Genetics.* 2013;56:80-87

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 192 - UN ESORDIO ATIPICO DI PANIPOPITUITARISMO

*Mariano Samuele Cosentino*<sup>(1)</sup> - *Francesca Scavuzzo*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Ferrari*<sup>(1)</sup> - *Gloria Fumagalli*<sup>(1)</sup> - *Gaia Ongaro*<sup>(1)</sup>  
*Livia Grazzani*<sup>(2)</sup> - *Mariarosa Cutri*<sup>(2)</sup> - *Alba Pilotta*<sup>(2)</sup>

*Clinica Pediatrica Spedali Civili Brescia, Spedali Civili Brescia, Brescia,*<sup>(1)</sup> - *Auxoendocrinologia e Genetica Pediatrica, Spedali Civili Brescia, Brescia,*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

M. nasce alla 37<sup>°</sup> settimana di età gestazionale da madre affetta da HIV tipo 2; viene ricoverata per il primo mese di vita in TIN per ipotonia, difficoltà alla suzione e vomiti ripetuti. Durante la degenza vengono eseguiti cariotipo, FISH e metilazione per Prader Willi, esami immunologici ed ecografia addome, tutti risultati nella norma; l'ecografia cerebrale evidenzia, invece, ipoplasia del corpo calloso.

M. viene dimessa con diagnosi di infezione delle vie urinarie e reflusso gastroesofageo.

A tre mesi la bimba viene nuovamente ricoverata per la comparsa di ittero ingravescente, epatomegalia con incremento dei valori delle transaminasi, alterazione dei parametri della coagulazione, progressiva iperammoniemia, fino all'insorgere di insufficienza epatica acuta.

Contemporaneamente si manifestano iposodiemia ed ipoglicemia persistenti, oltre ad una graduale anemizzazione e deflessione della curva di crescita.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

I primi sospetti diagnostici sono un'epatite infettiva, un'epatite autoimmune, una glicogenosi o altra patologia metabolica, una sindrome adrenogenitale o un ippopituitarismo.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Vengono pertanto eseguiti i seguenti accertamenti: sierologie per i virus epatotropi, autoanticorpi per le epatiti autoimmuni, amminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, test per galattosemia, dosaggio dell'acetilcarbitina, degli acidi grassi frazionati e a catena lunga, 17 OH progesterone ed androgeni, tutti risultati negativi.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Dallo studio degli ormoni ipofisari, al contrario, emerge un quadro di ipocorticismismo ed ipotiroidismo di origine centrale e di concomitante deficit dell'ormone della crescita.

La RMN encefalo e sella turcica mostra un'ectopia della neuroipofisi con mancata visualizzazione del peduncolo ipofisario.

Viene pertanto intrapresa terapia sostitutiva con idrocortisone, fludrocortisone, sodio cloruro, levotiroxina e con ormone della crescita, con successivo netto miglioramento del quadro clinico e laboratoristico.

M. viene quindi dimessa con diagnosi di panipopituitarismo esordito con un quadro di insufficienza epatica acuta secondaria a squilibrio endocrino-metabolico.

A due anni di vita, per la persistenza di anemia microcitica, vengono eseguite elettroforesi dell'emoglobina ed analisi molecolare che confermano una talasso-drepanocitosi. È attualmente in corso l'analisi genetica per deficit multiplo degli ormoni ipofisari.

Il panipopituitarismo congenito è una rara causa di epatite colestatica nei lattanti, la cui precisa patogenesi al momento è ancora poco conosciuta; la terapia ormonale sostitutiva, se iniziata precocemente, è in grado di normalizzare la funzionalità epatica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 193 - DIABETE NEONATALE: DALLA GENETICA DEL FIGLIO ALLA COMPLESSITÀ GENETICA DELLA MADRE

*Flavia Mulè*<sup>(1)</sup> - *Rosalina Roppolo*<sup>(2)</sup> - *Oriana Bologna*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Castiglione*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Tranchida*<sup>(1)</sup>  
*Luigi Campa*<sup>(1)</sup> - *Irene Greco*<sup>(1)</sup> - *Luca Alessi*<sup>(1)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(1)</sup> - *Fabrizio Barbetti*<sup>(3)</sup> - *Francesca Cardella*<sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Palermo, Italia*<sup>(1)</sup>  
*U.O.S. Diabetologia Pediatria c/o U.O.C. Clinica Pediatrica, Ospedale 'G. Di Cristina', Palermo, Palermo*<sup>(2)</sup> - *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Roma*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

G. Nato a termine da taglio cesareo, AGA, da madre con DM2 in trattamento insulinico dall'età di 12 aa. Alla nascita distress respiratorio, per cui viene ricoverato in TIN; peso: 3.050 g (SDS -0,96), glicemia 90 mg/dl. Durante la degenza riscontro di iperglicemia sia pre- che post-prandiale con modesta glicosuria, pertanto, nel sospetto di DM2, è stato trasferito, c/o l'U.O.S. di Diabetologia Pediatrica. I valori di glicemia riscontrati sono sempre risultati tra 150 mg/dl a digiuno a 250-300 mg/dl dopo la poppata. Il piccolo è cresciuto regolarmente senza presentare parametri clinici e laboratoristici compatibili con chetoacidosi diabetica.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

L'ipotesi diagnostica è stata di Diabete Mellito Neonatale in figlio di madre con DM2 in trattamento insulinico.

### INDAGINI DI I LIVELLO

Emocromo, PCR, elettroliti sierici, EGA, indici di funzionalità epatorenale nella norma; ritmo glicemico, peptide C 1,28 ng/ml, HbA1c 8,4%.

### INDAGINI DI II LIVELLO

Esegue pertanto ricerca anticorpi specifici per DM1: ICA e IAA negativi, Anti GAD 0,1 UI/ml, IA2 4,1 UI/ml, Anti ZnT8 7,2 UI/ml. Sulla base del sospetto clinico di DM2 è stato eseguito studio genetico molecolare nel propositus e nella madre.

È emersa in entrambi i campioni mutazione R50Q del KCNJ11 in eterozigosi (p.Arg50Gln) e nel campione materno un'ulteriore mutazione in omozigosi di TCF7L2.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

La mutazione R50Q conferma la diagnosi di DM2 Transitorio. In letteratura sono descritti pochi casi con la stessa mutazione, quasi tutti rispondono alla terapia con sulfaniluree (Glibenclamide).

Nel nostro paziente per la stabilità delle condizioni cliniche, il regolare accrescimento e il progressivo normalizzarsi dei valori glicemici non è stato necessario intraprendere terapia farmacologica. La diagnosi genetica di DM2 nel figlio ha permesso di identificare la stessa mutazione nella madre rivalutandone la storia clinica con la proposta terapeutica di sostituire gradualmente la terapia insulinica con Glibenclamide. Purtroppo la scarsa compliance e il rischio di gravidanze non programmate non ha reso possibile tale switch terapeutico. Il piccolo è in atto in follow up presso la nostra U.O., con controlli che saranno ravvicinati durante la pubertà, essendo questa un'epoca associata a recidiva del DM2 Transitorio Ricorrente.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 194 - CASO CLINICO: MYOCARDIAL INJURY: UNA RARA COMPLICANZA DELLA DKA

*Oriana Bologna*<sup>(1)</sup> - *Rosalia Roppolo*<sup>(2)</sup> - *Violetta Di Pietrantonio*<sup>(2)</sup> - *Luigi Campa*<sup>(1)</sup> - *Irene Greco*<sup>(1)</sup> - *Luca Alessi*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Castiglione*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Tranchida*<sup>(1)</sup> - *Flavia Mulè*<sup>(1)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(1)</sup> - *Francesca Cardella*<sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Palermo, Italia*<sup>(1)</sup>  
*U.O.S. Diabetologia Pediatria c/o U.O.C. Clinica Pediatrica, Ospedale 'G. Di Cristina'-Palermo, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Riportiamo il caso di D., 13 anni, affetto da Diabete mellito tipo 1 esordito a Febbraio 2015 ed in terapia insulinica sottocute in infusione continua da un anno presso altro centro, dove giunge per DKA grave (pH 7,02, HCO<sub>3</sub> 7,6). Iniziata terapia reidratante e insulina endovenosa secondo Raccomandazioni per la gestione della DKA (SIEDP) e praticato bolo di bicarbonato viene trasferito presso nostra UO per prosecuzione dell'iter diagnostico terapeutico. All'ECG eseguito prima del trasferimento, ritardo di conduzione intraventricolare destra. All'arrivo in Ospedale: paziente sofferente, soporoso, risponde agli stimoli, lieve disartria e astenia. Respiro profondo. FR 30 atti/min. Attività cardiaca concitata. FC 140 bpm.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

L'ipotesi diagnostica all'ingresso è stata di chetoacidosi secondaria grave in paziente affetto da DMT1 con alterazioni ECGgrafiche.

### INDAGINI DI I LIVELLO

Agli esami ematochimici: Na 151 mmol/l, K 3,48 mmol/l, Cl 107 mmol/l, Ca 10,2 mg/dl, P 1,3 mg/dl, Mg 2,49 mEq/l. Monitoraggio ECGgrafico: alterazioni diffuse della fase terminale ventricolare con sopraslivellamento del tratto ST in sede inferiore e laterale e onde T diffusamente appiattite.

### INDAGINI DI II LIVELLO

Esegue pertanto indici di citolisi miocardio specifici che risultano marcatamente elevati (troponina >99° pc). All'ecocardiografico: lieve ipocinesia apicale. Il test ergometrico è risultato nella norma.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Si configura pertanto un quadro compatibile con ischemia subendocardica senza rilevanti alterazioni emodinamiche della funzionalità cardiaca. In accordo con i cardiologi viene intrapresa terapia beta bloccante e antiaggregante con progressivo miglioramento fino a normalizzazione del quadro ECGgrafico e bioumorale.

Il caso clinico riportato dimostra che l'elevazione dei biomarkers cardiaci e le alterazioni ECG grafiche non necessariamente correlano con l'infarto miocardico. Per quanto riguarda la patogenesi è possibile che l'acidosi metabolica severa possa aver causato l'instabilità della membrana e l'aumento dei biomarkers cardiaci. Si conferma quindi l'importanza del monitoraggio elettrocardiografico in corso di DKA.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 195 - CASO CLINICO: A PROPOSITO DI DIABETE NON AUTOIMMUNE: LA SINDROME DI WOLFRAM

*Maria Cristina Castiglione*<sup>(1)</sup> - *Rosalía Roppolo*<sup>(2)</sup> - *Oriana Bologna*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Tranchida*<sup>(1)</sup> - *Flavia Mulè*<sup>(1)</sup>  
*Elisa Parisi*<sup>(1)</sup> - *Angela Guarina*<sup>(1)</sup> - *Luigi Campa*<sup>(1)</sup> - *Irene Greco*<sup>(1)</sup> - *Luca Alessi*<sup>(1)</sup> - *Francesca Cardella*<sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Palermo, Italia*<sup>(1)</sup>  
*U.O.S. Diabetologia Pediatria c/o U.O.C. Clinica Pediatrica, Ospedale 'G. Di Cristina' Palermo, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

A. 13 aa, maschio. Esordio di diabete mellito a 9 aa, con negatività degli anticorpi organo specifici per DMT1. All'anamnesi deficit visivo dall'età di 6 anni. Familiarità per diabete positiva.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sulla base di questi dati è stata presa in considerazione tra le possibilità diagnostiche, la Sindrome di Wolfram, la cui storia naturale comprende l'associazione di atrofia ottica e diabete mellito non autoimmune nella I decade di vita, con un valore predittivo positivo pari all'83%.

### INDAGINI DI I LIVELLO

Al fine di escludere una forma autoimmune di Diabete Mellito eseguiamo la ricerca degli anticorpi organo specifici per Diabete Mellito tipo 1 risultati negativi. La visita oculistica evidenzia un'otticopatia con atrofia ottica ad evoluzione progressiva, un'alterazione dei PEV bilateralmente, in assenza di segni di retinopatia diabetica. Alla visita ORL riscontro di ipoacusia mista bilaterale di grado medio. L'ecografia renale mostra la presenza di doppio distretto al rene di destra. Il paziente presenta inoltre bassa statura, con età scheletrica compatibile con età cronologica. Il compenso glicometabolico si è mantenuto soddisfacente in terapia insulinica MDI.

### INDAGINI DI II LIVELLO

Eseguiamo pertanto indagine genetico molecolare per la ricerca di mutazioni a carico dei geni WFS1 (4p16.1) e WFS2 (4q22-q24), codificanti rispettivamente per la Wolframina ed ERIS.

### DIAGNOSI ED EVANTUALE TERAPIA

L'analisi genetico molecolare ha permesso di identificare una mutazione del gene WFS1, permettendo la conferma di Sindrome di Wolfram.

Il paziente è attualmente seguito presso la nostra U.O. in un programma di follow-up multidisciplinare con periodici controlli ORL, oculistici, neurofisiologici ed ecografici, oltre che diabetologici. Non sono attualmente emersi segni di diabete insipido.

La terapia della Sindrome di Wolfram si fonda essenzialmente sulla correzione del deficit insulinico secondo lo schema basale-bolo e sul follow up dedicato per l'individuazione precoce e il trattamento delle altre manifestazioni cliniche della sindrome che riducono nettamente le aspettative di vita dei pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 197 - CASO CLINICO: SINDROME DA INTERRUZIONE DEL PEDUNCOLO IPOFISARIO ED ARTROGRIPOSI: UNA INSOLITA ASSOCIAZIONE

*Giacomo Tonti - Rita Ortolano - Chiara Locatelli - Santo Arcuri - Federica Tamburrino - Alessandra Cassio*

*Università degli Studi di Bologna, S. Orsola-Malpighi - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Bologna, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Maschio, nato a 40 settimane + 6 giorni di età gestazionale da taglio cesareo per mancato impegno e utero bicorni. Peso 3210 g (23° pc), lunghezza 50 cm (31° pc), circonferenza cranica 36 cm (85° pc). Alla nascita è stato ricoverato per distress respiratorio ed assistito con nCPAP. L'obiettività clinica evidenziava ipotonia ed iporeattività, atteggiamento degli arti superiori in flessione al gomito di 40° con stop elastico, flessione dei polsi di 30° con estensione limitata e stop elastico, dita delle mani flesse ma estese passivamente, testicolo sinistro in sede, testicolo destro palpabile nel canale inguinale. Nei primi giorni di vita ha presentato ipoglicemia persistente (valore minimo 20 mg/dL), trattata con infusione di glucosio 10% e con aggiunta di terapia corticosteroidica in quattordicesima giornata.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Sono state indagate le differenti cause di ipoglicemia neonatale persistente, sia metaboliche che endocrine.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Insulina 3.6 microU/mL, somatomedina 14 ng/mL, cortisolo (ore 8) 19 ng/mL (67-226), ACTH 2.4 pg/mL, TSH 3.58 microU/mL, FT4 5.3 pg/mL (5.5-12), ammonio 79 micromol/L, screening delle malattie endocrino-metaboliche negativo. Alla luce di tali valori, nel sospetto di alterazioni a livello ipofisario, è stata eseguita RM encefalo che ha evidenziato a livello della regione sellare peduncolo ipofisario non riconoscibile, adenoipofisi assottigliata adagiata sul pavimento sellare e neuroipofisi posizionata in sede ectopica sulla linea mediana alla base del terzo ventricolo; lungo la parete dei ventricoli laterali erano inoltre presenti multiple areole nodulari compatibili con noduli di eterotopia corticale. Il tracciato EEG è risultato privo di anomalie maggiori per l'età.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

È stata posta diagnosi di sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (PSIS) con artrogriposi degli arti superiori e noduli di eterotopia corticale. La terapia sostitutiva con idrocortisone e levotiroxina per os ha consentito la normalizzazione dei valori glicemici e della funzionalità tiroidea.

La PSIS è spesso associata a malformazioni extra-pituitarie, coinvolgenti principalmente il sistema nervoso centrale e le strutture della linea mediana. In letteratura non sono riportati casi di panipopituitarismo ed artrogriposi associati ad eterotopie corticali. Attualmente è in corso un'analisi array-CGH.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 198 - CASO CLINICO: A PROPOSITO DI DIABETE NON AUTOIMMUNE: LA SINDROME DI WOLFRAM

*Maria Cristina Castiglione*<sup>(1)</sup> - *Rosalía Roppolo*<sup>(2)</sup> - *Oriana Bologna*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Tranchida*<sup>(1)</sup> - *Flavia Mulè*<sup>(1)</sup>  
*Elisa Parisi*<sup>(1)</sup> - *Angela Guarina*<sup>(1)</sup> - *Luigi Campa*<sup>(1)</sup> - *Irene Greco*<sup>(1)</sup> - *Luca Alessi*<sup>(1)</sup> - *Francesca Cardella*<sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Palermo, Italia*<sup>(1)</sup>  
*U.O.S. Diabetologia Pediatria c/o U.O.C. Clinica Pediatrica, Ospedale 'G. Di Cristina'-Palermo, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

A. 13 aa, maschio. Esordio di diabete mellito a 9 aa, con negatività degli anticorpi organo specifici per DMT1. All'anamnesi deficit visivo dall'età di 6 anni. Familiarità per diabete positiva.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sulla base di questi dati è stata presa in considerazione tra le possibilità diagnostiche, la Sindrome di Wolfram, la cui storia naturale comprende l'associazione di atrofia ottica e diabete mellito non autoimmune nella I decade di vita, con un valore predittivo positivo pari all'83%.

### INDAGINI DI I LIVELLO

Al fine di escludere una forma autoimmune di Diabete Mellito eseguiamo la ricerca degli anticorpi organo specifici per Diabete Mellito tipo 1 risultati negativi. La visita oculistica evidenzia un'otticopatia con atrofia ottica ad evoluzione progressiva, un'alterazione dei PEV bilateralmente, in assenza di segni di retinopatia diabetica. Alla visita ORL riscontro di ipoacusia mista bilaterale di grado medio. L'ecografia renale mostra la presenza di doppio distretto al rene di destra. Il paziente presenta inoltre bassa statura, con età scheletrica compatibile con età cronologica. Il compenso glicometabolico si è mantenuto soddisfacente in terapia insulinica MDI.

### INDAGINI DI II LIVELLO

Eseguiamo pertanto indagine genetico molecolare per la ricerca di mutazioni a carico dei geni WFS1 (4p16.1) e WFS2 (4q22-q24), codificanti rispettivamente per la Wolframina ed ERIS.

### DIAGNOSI ED EVANTUALE TERAPIA

L'analisi genetico molecolare ha permesso di identificare una mutazione del gene WFS1, permettendo la conferma di Sindrome di Wolfram.

Il paziente è attualmente seguito presso la nostra U.O. in un programma di follow-up multidisciplinare con periodici controlli ORL, oculistici, neurofisiologici ed ecografici, oltre che diabetologici. Non sono attualmente emersi segni di diabete insipido.

La terapia della Sindrome di Wolfram si fonda essenzialmente sulla correzione del deficit insulinico secondo lo schema basale-bolo e sul follow up dedicato per l'individuazione precoce e il trattamento delle altre manifestazioni cliniche della sindrome che riducono nettamente le aspettative di vita dei pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 199 - RIDOTTA BIODISPONIBILITÀ DI OSSIDO NITRICO IN COLTURE DI CELLULE ENDOTELIALI STIMOLATE CON PLASMA DI BAMBINI OBESI: RELAZIONE TRA INSULINO-RESISTENZA, INFIAMMAZIONE E STRESS DEL RETICOLO ENDOPLASMICO

*Cosimo Giannini*<sup>(1)</sup> - *Stefania De Marco*<sup>(2)</sup> - *Nella Polidori*<sup>(2)</sup> - *Natalia Di Pietro*<sup>(3)</sup> - *Assunta Pandolfi*<sup>(3)</sup>  
*sFrancesco Chiarelli*<sup>(2)</sup> - *Angelika Mohn*<sup>(2)</sup>

*Università "G. D'Annunzio", Chieti, Clinica Pediatrica, Chieti, -<sup>(1)</sup> - Università "G. D'Annunzio", Chieti, Clinica Pediatrica, Chieti, Italia<sup>(2)</sup>  
Centro Scienze dell'Invecchiamento e Medicina Traslationale (CeSI-MeT), Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara, Italia, Chieti, Italia<sup>(3)</sup>*

### OBIETTIVI

L'obesità infantile è comunemente associata a disfunzione endoteliale, che è caratterizzata da alterazioni del segnale insulinico, dalla ridotta biodisponibilità dell'Ossido Nitrico (NO) e, recentemente, è stato possibile ipotizzare un coinvolgimento dello stress del Reticolo Endoplasmico (*ER-stress*) endoteliale. Pertanto, il presente studio ha valutato l'azione insulinica sulla produzione/biodisponibilità vascolare di NO e sulla espressione dei marcatori di *ER-stress* in un modello di cellule endoteliali venose umane derivate da cordone ombelicale (HUVECs), stimolate con plasma di bambini prepuberi obesi e relativi controlli.

### METODI

I livelli basali di insulinemia e glicemia sono stati misurati nel plasma ottenuto da bambini obesi (OB, N=28, età: 8.8±2.2 aa; BMI z-score: 2.1±0.3) e normopeso (CTRL, N=28, età: 8.8±1.7 aa; BMI z-score: 0.1±0.9). *In vitro*, le HUVECs, stimolate con insulina (100 nM), sono state coltivate per 3 e 24 ore in presenza del 10% di plasma CTRL o OB o in condizioni basali (10% FBS). Mediante analisi citofluorimetrica sono stati valutati i marcatori di *ER-stress* (GRP78, PERK, eIF2a, ATF6, IRE1, XBP1s), di infiammazione (IκBα e NF-κB) e di attivazione di Akt ed eNOS. Inoltre, sono stati valutati l'attività di eNOS mediante conversione di L-[3H]-arginina in L-[3H]-citrullina ed i livelli intracellulari di cGMP mediante saggio immunoenzimatico.

### RISULTATI

I plasmi OB risultavano normoglicemici, benché i valori di insulinemia basale risultassero significativamente aumentati rispetto ai controlli (15.0 vs 6.2 mU/ml; p<0.001). *In vitro*, le HUVECs incubate con plasmi OB e stimolate con insulina mostravano una significativa riduzione di produzione/biodisponibilità di NO rispetto ai plasmi CTRL. In parallelo, il plasma OB induceva un aumento significativo dei marcatori di *ER-stress* (GRP78, PERK, eIF2a, ATF6) e di attivazione e traslocazione nucleare di NF-κB. Inoltre, il trattamento con PBA o TUDCA, noti inibitori di *ER-stress*, ripristinava in maniera significativa gli effetti indotti dal plasma OB.

### CONCLUSIONI

Tali risultati dimostrano per la prima volta che il plasma dei bambini prepuberi obesi è in grado di indurre insulino-resistenza endoteliale caratterizzata da una ridotta produzione e biodisponibilità di NO e, in maniera interessante, queste alterazioni risultano associate ad un aumento di stress del reticolo endoplasmico e di infiammazione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 200 - CASO CLINICO: ASCESSO TIROIDEO DA STREPTOCOCCO BETA-EMOLITICO DI GRUPPO F

*Elisa Maniscalchi*<sup>(1)</sup> - *Flavia Mulè*<sup>(1)</sup> - *Luca Alessi*<sup>(1)</sup> - *Irene Sammartino*<sup>(1)</sup> - *Giovanni Corsello*<sup>(1)</sup> - *Francesca Cardella*<sup>(2)</sup>

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Palermo, Italia*<sup>(1)</sup> - *U.O.S. di Diabetologia Pediatrica, Ospedale "G. Di Cristina" ARNAS Civico, Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

S., 5 anni, giunge per febbre e tumefazione del collo. All'anamnesi frequenti episodi di faringotonsillite con tampone faringeo positivo per *S. pyogenes*. Circa un mese prima comparsa di tumefazione del collo associata a febbre e disfagia con riscontro di elevati indici di flogosi, fT3/fT4 elevati e TSH basso. Per tale motivo ha praticato terapia antibiotica orale e anti-infiammatoria con normalizzazione degli indici di flogosi e degli esami di funzionalità tiroidea. All'esame obiettivo evidente tumefazione della regione antero-laterale destra del collo, ricoperta da cute sovrastante eritematosa, lievemente dolente alla palpazione, mobile con la deglutizione, associata a microadenia sottoangolomandibolare e laterocervicale bilaterale, modesta tachicardia e riduzione dei movimenti del collo.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sulla base dei dati anamnestici e clinici si sospetta una tiroidite suppurativa acuta con ascesso tiroideo.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Agli esami ematochimici: GB 11.830/uL con 63% di neutrofili, aumento degli indici di flogosi, studio immunologico, TSH, fT3, fT4 e anticorpi antitiroide nella norma. All'ecografia il lobo tiroideo destro e la porzione destra dell'istmo appaiono alterati nella morfologia e pare originarsi da essi una formazione disomogenea (cm 2,5x3) con scarsa evidenza di capsula vascolarizzata e area centrale iperecogena, parzialmente colliquata; marcato ispessimento dei tessuti molli della regione anteriore del collo, nel cui contesto si ritrovano multipli linfonodi con aspetto ecografico di linfadenite.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Gli esami di laboratorio e strumentali permettono di confermare la diagnosi e pertanto si intraprende terapia antibiotica endovena e si esegue aspirazione e zaffaggio dell'ascesso con progressivo miglioramento clinico-laboratorio. La coltura del pus sarà positiva per streptococco beta-emolitico di gruppo F.

Sebbene la tiroidite suppurativa acuta con ascesso tiroideo sia rara in età pediatrica, la diagnosi precoce con appropriato trattamento medico-chirurgico sono indispensabili per un outcome favorevole.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 201 - VALUTAZIONE AUXO-ENDOCRINOLOGICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA SICKLE CELL DISEASE (SCD): DATI PRELIMINARI

Valentina Mandese <sup>(1)</sup> - Elena Bigi <sup>(1)</sup> - Patrizia Bruzzi <sup>(1)</sup> - Barbara Predieri <sup>(1)</sup> - Giovanni Palazzi <sup>(1)</sup> - Maria Chiara Lodi <sup>(1)</sup>  
Federico Bonvicini <sup>(1)</sup> - Donatella Venturelli <sup>(2)</sup> - Lorenzo Iughetti <sup>(1)</sup>

Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia <sup>(1)</sup>  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - Policlinico, Servizio Immunotrasfusione, Modena, Italia <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

È noto che pazienti con sickle cell disease (SCD) possono presentare problematiche auxo-endocrinologiche. Obiettivo di questo studio è quello di descrivere il pattern accrescitivo e valutare la presenza di eventuali alterazioni endocrinologiche nei pazienti con SCD seguiti nel nostro Centro.

### METODI

Sono stati oggetto dello studio pazienti con SCD di età compresa tra 3-18 anni ed un gruppo di controllo costituito dai fratelli sani. I dati auxologici sono stati raccolti per entrambi i gruppi. Nei pazienti affetti da SCD sono stati valutati: esame emocromocitometrico, LDH, assetto lipidico e glucidico, TSH, fT4, LH, FSH, estradiolo/testosterone, prolattina, IGF1, IGFBP3, vitamina D.

### RISULTATI

Sono stati analizzati 40 pazienti affetti da SCD (31 con genotipo HbSS, 9 HbSC, 17 femmine, età media  $9,40 \pm 4,10$  anni) e 14 controlli (4 femmine, età media  $9,45 \pm 2,81$  anni). I pazienti con SCD hanno presentato valori di SDS-altezza ( $-0,20 \pm 1,00$  vs.  $1,00 \pm 0,92$ ,  $p < 0,01$ ), SDS-altezza corretta per target genetico ( $0,30 \pm 0,80$  vs.  $1,55 \pm 0,76$ ,  $p < 0,01$ ) e SDS-BMI ( $-0,30 \pm 1,40$  vs.  $0,91 \pm 1,28$ ,  $p = 0,01$ ) inferiori rispetto al gruppo dei controlli. Il confronto tra pazienti HbSS ed HbSC non ha evidenziato differenze auxologiche.

Oltre ad un'ipovitaminosi D (presente nel 75% dei casi), nel 32,5% dei pazienti è stata documentata almeno un'endocrinopatia: 5% GHD, 5% ipotiroidismo subclinico, 2,5% insufficienza ovarica, 2,5% ipogonadismo ipogonadotropo, 2,5% pubertà precoce, 15% insulino-resistenza. I valori medi dei parametri dell'assetto lipidico sono risultati nei limiti di norma senza differenze tra HbSS ed HbSC. I livelli di IGF-1 sono stati riscontrati maggiori nel gruppo HbSC (caratterizzato da una minore severità di malattia) rispetto HbSS ( $306 \pm 87,50$  vs.  $208 \pm 96,8$  ng/ml,  $p = 0,01$ ). Nella popolazione totale, i valori di IGF-1 sono risultati correlati direttamente con i valori di Hb ( $r^2 = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ) ed inversamente con i valori di LDH ( $r^2 = 0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

### CONCLUSIONI

I nostri dati confermano che la SCD impatta negativamente sull'accrescimento staturo-ponderale ed evidenziano una correlazione dei livelli di IGF-1 con alcuni parametri di severità di patologia. Dal nostro studio emerge, inoltre, che oltre il 30% dei pazienti presenta già un'importante problematica di tipo endocrinologico. Questi dati, seppur preliminari, sottolineano la necessità di un regolare follow-up in una popolazione che, anche nella nostra nazione, diventa sempre più numerosa.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 202 - CASO CLINICO: COMA DA ENCEFALITE AUTOIMMUNE IN CORSO DI CHETOACIDOSI DIABETICA

*Flavia Mulè<sup>(1)</sup> - Rosalia Roppolo<sup>(2)</sup> - Maria Cristina Castiglione<sup>(1)</sup> - Luca Alessi<sup>(1)</sup> - Ida Pangallo<sup>(1)</sup> - Maria Chiara Vella<sup>(1)</sup>  
Anna Maria Tranchida<sup>(1)</sup> - Oriana Bologna<sup>(1)</sup> - Francesca Vanadia<sup>(3)</sup> - Piera Dones<sup>(4)</sup> - Giancarlo Coffaro<sup>(5)</sup>  
Giovanni Corsello<sup>(1)</sup> - Francesca Cardella<sup>(2)</sup>*

*Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Palermo, Italia<sup>(1)</sup> - U.O.S di Diabetologia Pediatrica, Ospedale "G. Di Cristina" ARNAS Civico, Palermo, Italia<sup>(2)</sup> - U.O di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale "G. Di Cristina" ARNAS Civico, Palermo, Italia<sup>(3)</sup> - U.O di Malattie Infettive, Ospedale "G. Di Cristina" ARNAS Civico, Palermo, Italia<sup>(4)</sup> - U.O. di Anestesia e Rianimazione Pediatrica, Ospedale "G. Di Cristina" ARNAS Civico, Palermo, Italia<sup>(5)</sup>*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

S., 15 a., affetta da diabete mellito tipo 1 esordito a 3 a., giungeva per vomito incoercibile, ipotensione e mancata somministrazione delle ultime dosi di insulina. All'ingresso si presentava in chetoacidosi grave (pH 6,98,  $\text{HCO}_3^-$  4 mmoli/l) per cui iniziava terapia reidratante e insulina endovena secondo raccomandazioni per la gestione della DKA (SIEDP). Dopo circa 2 ore, per il peggioramento delle condizioni generali e la compromissione dello stato di coscienza (coma, deviazione coniugata degli occhi a sinistra, pupille miotiche isocoriche con riflesso fotomotore torpido, ipertono in flessione agli arti superiori e in estensione agli arti inferiori associato a Babinski bilaterale), eseguiva TC encefalo che mostrava la presenza di edema cerebrale. Trasferita in Rianimazione, praticava terapia anti-edemigena proseguendo il trattamento della DKA.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Il rapido peggioramento clinico e il trattamento della DKA secondo protocollo rendevano poco probabile una sindrome da demielinizzazione osmotica; posto il sospetto di encefalite e/o ADEM, veniva applicato un algoritmo diagnostico-terapeutico sistematico.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami eseguiti su tamponi, sangue e liquor (infettivologici, immunologici, metabolici, ematologici) sono risultati negativi, ad eccezione di ANA IFI 160 (1:160, pattern mitosi positive) e della positività per anticorpi anti-GluR3, a bassa diluizione del siero. Alla RM encefalo: ampie aree di alterato segnale caratterizzate prevalentemente da iperintensità nelle sequenze ATR, diffuse in sede corticale e sottocorticale con assenza di enhancement patologico dopo mdc. Angio-RM encefalo, RM midollare, ECG, ecocardiogramma ed ecografia addome nella norma.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Ha effettuato terapia empirica antivirale, antibiotica e successivamente cortisonica e con immunoglobuline ev. Non ha necessitato di assistenza respiratoria ed è stata sempre emodinamicamente stabile. Alimentata per SNG con boli controllati di alimento dietetico speciale, ha mostrato un buon profilo glicemico. Dopo il risveglio dal coma, ha eseguito fisioterapia neuroriabilitativa con graduale parziale riacquisizione delle funzioni neuropsicomotorie.

Ipotizziamo che il nostro sia un caso di encefalite autoimmune in corso di DKA; esistono evidenze in letteratura sul danno cerebrale indotto dagli autoanticorpi anti-GluR3, ma ulteriori studi sono necessari per dimostrarne con certezza il ruolo patogenetico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 203 - APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NELL'IPERTIROIDISMO NEONATALE: CASISTICA DEL NOSTRO CENTRO

*Maria Cristina Vigone - Gaia Vincenzi - Silvana Caiulo - Elena Peroni - Marianna Di Frenna - Clara Pozzi - Luca Saracco  
Maria Iole Colombini - Graziano Barera - Giovanna Weber*

*IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

L'ipertiroidismo neonatale è una condizione grave ma in genere transitoria con prevalenza del 2% nei figli di madre con malattia di Graves, dovuta al passaggio placentare di anticorpi stimolanti il recettore del TSH (TRAB). Riportiamo la casistica nel nostro centro negli anni 2015-2016 per rivalutare l'approccio diagnostico-terapeutico.

### METODI

Lo studio è stato condotto su 7 neonati affetti da ipertiroidismo neonatale, nati da madri con tireopatia. Sono stati raccolti i dati relativi alla patologia materna, al trattamento in gravidanza e relativi alla nascita, diagnosi e terapia nel neonato.

### RISULTATI

In gravidanza 5 madri hanno assunto un farmaco antitiroideo (1 Metimazolo, MMZ; 4 Propiltiouracile, PTU); solo in 3 madri sono stati dosati i TRAB. Nei primi giorni di vita il dosaggio di TSH, FT3 e FT4 è risultato nella norma; la diagnosi di ipertiroidismo neonatale è stata posta dopo la prima settimana di vita (7-21 giorni). La terapia con MMZ è stata iniziata in 3 neonati; in 2 casi si è assistito a remissione spontanea.

Due madri sono state sottoposte a tiroidectomia almeno un anno prima del concepimento e poste in terapia con L-T4 in gravidanza, solo in una sono stati dosati i TRAB. Per il riscontro di tachicardia fetale in un caso è stato aggiunto PTU dalla 25SG. In 3°-4° giornata di vita in entrambi i neonati è stato evidenziato un quadro clinico (iper-  
tono/esoftalmo/tachicardia) ed ormonale di ipertiroidismo con TRAB positivi ad alto titolo per cui è stata iniziata terapia con MMZ.

### CONCLUSIONI

L'ipertiroidismo neonatale è raro ma potenzialmente letale, è quindi indicato il dosaggio dei TRAB materni per selezionare i pazienti a rischio. Tale dosaggio è tuttavia spesso disatteso specie nelle madri con pregressa tiroidectomia. Il neonato ipertiroideo necessita di uno stretto monitoraggio nei primi 20 giorni di vita; 2/3 dei nostri casi hanno necessitano di terapia con antitiroidei. Una pregressa tiroidectomia sembrerebbe essere un fattore di rischio associato a forme gravi ad esordio precoce, mentre figli di madri in terapia con antitiroidei sembrerebbero sviluppare forme meno gravi e tardive. Riteniamo utile, oltre ad un follow-up clinico, ormonale e anticorpale, anche una valutazione dello sviluppo neuromotorio all'anno di vita.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 204 - CONSEGUENZE METABOLICHE A BREVE E LUNGO TERMINE IN PAZIENTI CON PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE TRATTATI CON GNRHA IN ETÀ EVOLUTIVA: STUDIO LONGITUDINALE MONOCENTRICO

*Patrizia Bruzzi - Elena Manzotti - Elena Bigi - Laura Lucaccioni - Silvia Ciancia - Beatrice Righi - Barbara Predieri  
Lorenzo Iughetti*

*Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia*

### OBIETTIVI

In letteratura i dati disponibili sugli effetti metabolici della terapia con analoghi del GnRH (GnRHa) nei pazienti con pubertà precoce centrale (CPP) sono limitati e discordanti. Scopo dello studio è stato quello di valutare alterazioni, nel breve e nel lungo termine, dell'assetto metabolico in una coorte di pazienti con CPP trattati con GnRHa.

### METODI

Sono stati reclutati 92 pazienti ( $7.49 \pm 1.21$  anni; 4.3% maschi) con CPP trattati con GnRHa e seguiti nel periodo 1997-2016. Sono stati raccolti dati anamnestici, auxologici e biochimici [glicemia, insulina, homeostatic model assessment index (HOMA), glicemia/insulina ratio, colesterolo totale (TC), LDL-colesterolo (LDL-C), HDL-colesterolo (HDL-C), trigliceridi e LDL-C/HDL-C ratio] all'inizio della terapia (T0), durante la terapia (T1; follow-up medio  $1.65 \pm 0.74$  anni) e dopo la sua sospensione (T2; follow-up medio  $8.50 \pm 4.51$  anni). Per l'analisi statistica la popolazione è stata anche suddivisa in base al BMI-SDS al T0 (gruppo N, normopeso; gruppo S, sovrappeso; gruppo O, obesità).

### RISULTATI

Considerando l'intera coorte di pazienti abbiamo dimostrato un incremento del BMI-SDS durante terapia seguito da una riduzione al T2 (T0:  $0.97 \pm 1.05$  vs. T1:  $1.18 \pm 1.04$  vs. T2:  $0.63 \pm 1.20$ ;  $\chi^2=25.4$ ;  $p<0.01$ ). Tale variazione del BMI-SDS è stata riscontrata nel gruppo N ( $\chi^2=15.8$ ;  $p<0.01$ ), mentre non è stata evidenziata nel gruppo S. Nel gruppo O abbiamo dimostrato una riduzione del BMI-SDS al T2 sia rispetto T0 sia T1 ( $\chi^2=14.8$ ;  $p<0.01$ ). L'analisi di correlazione ci ha permesso di evidenziare una correlazione statisticamente significativa tra BMI-SDS al T2 e BMI-SDS al T0 ( $r=0.70$ ,  $p<0.01$ ) e con l'età all'inizio della terapia ( $r=-0.30$ ,  $p<0.01$ ). L'analisi di regressione multipla, ha identificato il BMI-SDS al T0 come unico fattore predittivo positivo indipendente del BMI-SDS al T2 ( $\beta$  0.93, SE 0.09,  $p<0.01$ ). Nella popolazione totale di pazienti, l'assetto lipidico è migliorato dopo la sospensione della terapia con GnRHa (TC:  $156.5 \pm 28.7$  vs.  $162.8 \pm 28.6$  vs.  $149.6 \pm 23.2$  mg/dl,  $\chi^2=7.97$ ,  $p=0.01$ ; LDL-C/HDL-C ratio  $1.57 \pm 0.55$  vs.  $2.07 \pm 0.77$  vs.  $1.62 \pm 0.62$ ,  $\chi^2=10.70$ ,  $p<0.01$ ). L'assetto glucidico non si è modificato durante i tempi di studio.

### CONCLUSIONI

Nei bambini con CPP, l'effetto metabolico negativo della terapia con GnRHa sembra essere moderato e reversibile nel tempo dopo la sospensione. Il peggioramento del BMI-SDS durante la terapia risulta più evidente nei pazienti inizialmente normopeso.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 205 - CASO CLINICO: QUANDO LA RISPOSTA ALLA DIETA IPOLIPIDEMIZZANTE DETERMINA LA DIAGNOSI

*Patrizia Bruzzi*<sup>(1)</sup> - *Barbara Predieri*<sup>(1)</sup> - *Simona Filomena Madeo*<sup>(1)</sup> - *Umberto Cattini*<sup>(1)</sup> - *Claudio Rabacchi*<sup>(2)</sup>  
*Patrizia Maria Tarugi*<sup>(3)</sup> - *Sebastiano Calandra*<sup>(2)</sup> - *Lorenzo Iughetti*<sup>(1)</sup>

*Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Modena, Italia*<sup>(2)</sup> - *Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze della Vita, Modena, Italia*<sup>(3)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

G.M., maschio di 7.8 anni, è stato condotto presso il centro di Dislipidemie in età evolutiva per il riscontro occasionale di ipercolesterolemia [colesterolo totale (CT) 524 mg/dl, LDL-colesterolo (LDL-C) 412 mg/dl, HDL-colesterolo (HDL-C) 52 mg/dl, trigliceridi (TG) 55 mg/dl, Apolipoproteina A (ApoA) 104 mg/dl, ApoB100 253 mg/dl]. Obiettivamente: altezza -2.02 SDS e BMI -1.40 SDS; non riscontro clinico di xantomi e/o xantelasmi, arco corneale o splenomegalia. Anamnesi patologica remota: muta. Anamnesi familiare: positiva per moderata ipercolesterolemia paterna (CT 242 mg/dl), obesità ed ipertensione.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE E INDAGINI DI I E II LIVELLO

Prima esclusione di una forma di ipercolesterolemia secondaria (glicemia, funzionalità tiroidea ed epato-renale nella norma), nel sospetto di ipercolesterolemia familiare omozigote abbiamo eseguito l'analisi genetica dei geni LDL-R ed ARH, risultata negativa per mutazioni. L'ecocardiografia non documentava alterazioni.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

In considerazione dell'iniziale assetto lipidico, abbiamo posto immediata indicazione di seguire una dieta ipolipidizzante come da National Cholesterol Education Program ATP III - STEP II (apporto di grassi totali pari al 30% delle kcal quotidiane, grassi saturi < 7% e colesterolo < 200 mg/die). La rivalutazione dell'assetto lipidico, eseguita a distanza di 6 mesi dall'inizio della dietoterapia esclusiva, ha documentato un importante e rapido miglioramento dei valori di CT (203 mg/dl; -39%) e LDL-C (141 mg/dl; -34%). Per questo motivo abbiamo posto il sospetto diagnostico di sitosterolemia.

La sitosterolemia rappresenta un disordine raro (circa 80-100 casi descritti nel mondo) a trasmissione autosomica recessiva caratterizzato da iperassorbimento intestinale e ridotta escrezione biliare di steroli vegetali. Nel nostro paziente abbiamo, quindi, dosato le concentrazioni di steroli vegetali plasmatici (mg/L) che sono risultate elevate (betasitosterolo 228, campesterolo 77.9 e desmosterolo 2.13) ed eseguito l'analisi genetica del gene ABCG8 che ha confermato il sospetto diagnostico, identificando la presenza di 2 mutazioni non-senso (esone 3: c.320C>G, p.Ser107\*; esone 7: c.1083 G>A, p.Trp361\*) come da eterozigosi composta. In considerazione della diagnosi di sitosterolemia confermata geneticamente, abbiamo posto indicazione a seguire un approccio dietetico con restrizione di cibi ad alto contenuto di steroli (oli vegetali, margarina, frutta secca, avocado, cioccolato...) associato ad un'appropriate supplementazione vitaminica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 206 - METABOLOMICA E DIABETE MELLITO TIPO 1 IN ETÀ PEDIATRICA

*Alfonso Galderisi<sup>(1)</sup> - Vittoria Moret<sup>(1)</sup> - Paola Pirillo<sup>(1)</sup> - Matteo Stocchero<sup>(1)</sup> - Antonina Gucciardi<sup>(2)</sup>  
Giorgio Perilongo<sup>(1)</sup> - Carlamaria Monciotti<sup>(1)</sup> - Carlo Moretti<sup>(1)</sup> - Giuseppe Giordano<sup>(1)</sup> - Eugenio Baraldi<sup>(1)</sup>*

*Dipartimento Salute della Donna e Del Bambino, Università di Padova, Padova, Italia<sup>(1)</sup> - Città della Speranza, Istituto Per la Ricerca Pediatrica, Padova, Italia<sup>(2)</sup>*

### OBIETTIVI

Valutare il profilo metabolomico dei soggetti con Diabete mellito tipo 1 (T1DM) rispetto ai coetanei utilizzando “un-targeted metabolomics analysis” e le caratteristiche cliniche e laboratoristiche che contribuiscono a tali differenze.

### METODI

Sono stati arruolati i soggetti, con T1DM, afferenti alla Diabetologia Pediatrica dell’Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova di età compresa tra i 6 e i 15 anni. I soggetti sani sono stati arruolati utilizzando annunci nelle bacheche informative della nostra istituzione. L’analisi è stata eseguita su campione di urine estemporaneo, raccolto al mattino, a digiuno, utilizzando Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LC-MS) nei campioni ottenuti dai due gruppi.

### RISULTATI

Cinquantasei pazienti con T1DM (età 11.4aa±2.2), e 30 controlli sani (10.7aa±2.8) sono stati arruolati. Sono stati identificati 59 metaboliti urinary con livelli più alti nei bambini con T1DM, e che appartengono ai gluco e mineral-corticoidi, ai cataboliti del triptofano (Kynurenina), e prodotti del microbioma intestinale. Non è stata trovata alcuna associazione tra i livelli di HbA1c, lo stato puberale e la durata di malattia con il metaboloma all’interno del gruppo con T1DM.

### CONCLUSIONI

Il T1DM altera il metaboloma dei pazienti pediatrici. L’eccesso di cortisolo e aldosterone può contribuire allo sviluppo di complicanze macrovascolari a lungo termine, mentre i derivati del triptofano possono avere un ruolo nel danno neuronale associato all’iperglicemia.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 208 - CASO CLINICO: UTILITÀ DEL DOSAGGIO DELL'ORMONE ANTI-MULLERIANO (AMH) NELLA DIAGNOSI DI ANORCHIA

*Mariarosaria Cozzolino - Andrea Zucchini - Luca Casadio - Beatrice Vergara - Federico Marchetti*

*AUSL della Romagna, Ospedale di Ravenna, Dipartimento Maternità, Infanzia ed Età Evolutiva, UOC di Pediatria e Neonatologia, Ravenna, Italia*

Un lattante di 5 mesi viene valutato per gonadi non palpabili. All'esame obiettivo: scroto rugoso disabitato; pene normale lungo cm 3,5.

La normalità del pene in assenza di ulteriore sintomatologia clinica indirizzavano verso due ipotesi:

- Criptorchidismo bilaterale con gonadi in addome
- Anorchia

Indagini:

FSH > 200 UI/L (0,2-1,37), LH 31.7 UI/L (0,1-0,4), 17-OH Progesterone 1.37 ug/L (0,20-2,5), DHEA solfato 3,4 ug/dl (1-5), Delta4 Androstenedione <0.30 ug/L (0,3-3,1) Testosterone < 2,5 ng/dl (11-20), Elettroliti: nella norma, AMH: 0,02 ng/ml (67.4 – 197) Cariotipo 46 XY FISH Y p11.31 (SRY positiva)

L'ecografia della pelvi escludeva la presenza di residui Mulleriani. Non visualizzabili i testicoli.

La clinica e i dati di laboratorio erano compatibili con assenza delle gonadi e fecero porre diagnosi di testicoli evanescenti.

Il vanishing testis o regressione testicolare ha un'incidenza di 1/20.000 nati maschi.

Alcuni possono associare ambiguità dei genitali esterni o micropene in quanto il fenotipo dipende dall'epoca della differenziazione sessuale in cui è avvenuto l'insulto.

In caso di anorchia le gonadotropine sono anormalmente elevate nei primi mesi di vita, nella fase di mini-pubertà, per un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

In seguito LH diminuisce più rapidamente di FSH; questo raggiunge normali valori prepuberi molto lentamente prima dell'inizio della pubertà, solo nel 70% dei casi.

L'esplorazione chirurgica è stata ritenuta per anni il gold standard per la diagnosi di anorchia; comunque l'esistenza di tessuto testicolare può essere dimostrata dalla determinazione dell'ormone antimulleriano anche in pazienti in cui la scopia non sia stata dirimente.

Valori di antimulleriano < alle -2 DS sono estremamente sensibili e specifici per distinguere anorchia da criptorchidismo bilaterale con gonadi addominali e consentono di porre diagnosi anche in assenza dell'esplorazione chirurgica. In un tale contesto il test all'HCG non è necessario.

Nel caso presentato, l'antimulleriano < - 2 DS assieme ad elevati livelli di FSH con cariotipo XY (FISH per SRY positiva) sono stati sufficienti per ottenere rapidamente un indirizzo diagnostico certo.

Brauner R et al Plos One August 2011; 6 (8): e23292

Pirgon O et al J Clin Res Pediatr Endocrinol 2012; 4(3):116-120

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 209 - CONDRODISPLASIA METAFISARIA TIPO MCKUSIK: RISPOSTA ALLA TERAPIA CON RHGH ATTRAVERSO TRE CASI CLINICI

*Maria Chiara Pellegrin*<sup>(1)</sup> - *Alessandro Mauro Spinelli*<sup>(2)</sup> - *Elena Faleschini*<sup>(3)</sup> - *Gianluca Tornese*<sup>(3)</sup> - *Alessandro Ventura*<sup>(1)</sup>

*IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia*<sup>(1)</sup> - *IRCCS Burlo Garofolo, Università di Padova e Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia*<sup>(2)</sup> - *IRCCS Burlo Garofolo, UCO di Clinica Pediatrica, Trieste, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

L'ipoplasia cartilagine-capelli (CHH o condrodisplasia metafisaria tipo McKusick) è una rara displasia scheletrica a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da bassa statura disarmonica, ipotricosi, difetto immunitario. Il gene mutato (RMRP) è espresso a livello mitocondriale ed interviene nel controllo del ciclo cellulare, compromettendo tessuti ad alto ricambio e aumentando il rischio tumorale. L'obiettivo di questo lavoro è riportare efficacia e sicurezza dell'utilizzo di rhGH in questa condizione.

### METODI

Riportiamo tre casi clinici con CHH confermata dall'analisi molecolare (un caso sporadico, uno familiare con due fratelli affetti) trattati con rhGH ad una dose media di 30 mcg/kg/die. All'avvio di rhGH tutti sono prepuberi e non hanno età ossea avanzata; tutti hanno un difetto di GH (RM encefalo negativa); l'altezza adulta è riportata nei due fratelli affetti. La statura viene espressa in deviazioni standard (DS) rispetto i centili di Cacciari.

### RISULTATI

Caso sporadico: avvia rhGH all'età di 5 anni con altezza pari a -2,72DS. Dopo 12 mesi l'altezza risulta invariata (-2,77 DS), con una compliance dubbia per agofobia.

Caso familiare: il fratello maggiore avvia rhGH all'età di 3 anni con altezza -2,68DS; dopo 12 mesi l'altezza si porta a -1,55DS, dopo 3 anni a -1,39DS. A 16 anni la terapia viene sospesa con altezza definitiva 160.5 cm (-1,49DS); la sorella minore avvia rhGH a 7 anni, in seguito a rallentamento significativo della velocità di crescita, con altezza pari a -2,14DS; dopo 12 mesi l'altezza risulta -1,78DS, dopo 3 anni -1,68DS, mentre l'altezza definitiva a 13 anni è 148 cm (-1,48DS).

Non si registrano effetti collaterali alla terapia, con valori di IGF-1 sempre in range di normalità. I due fratelli presentano una linfopenia, che si mantiene inalterata durante la terapia senza comparsa di infezioni gravi/ricorrenti o neoplasie.

### CONCLUSIONI

In assenza di terapia, l'altezza finale nella CHH risulta 110-140 cm (-7,9DS). I dati in letteratura sull'efficacia di rhGH sono scarsi e discordanti. Ciò rispecchia anche la nostra casistica: nella forma familiare rhGH è risultato sicuro ed efficace nel migliorare l'altezza finale, con risposta ottimale già nel primo anno di terapia. Nel caso sporadico l'efficacia resta dubbia: non si registra accelerazione, ma neanche franco rallentamento, della velocità di crescita.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 210 - “MALFUCTIONS” DELLE POMPE PER INSULINA: IMPATTO SUL COMPENSO GLICEMICO DI BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO I

*Donatella Lo Presti - Tiziana Antonia Timpanaro - Alessandra Sauna - Salvatore Rabbito - Manuela Caruso-Nicoletti*

*P.O. Gaspare Rodolico, Azienda Ospedaliera Univerisitaria Policlinico di Catania, Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Catania, Italia*

In età pediatrica la terapia con CSII si è rivelata utile a migliorare la variabilità glicemica. Per ridurre al minimo i rischi associati alla CSII sono necessari: educazione adeguata, monitoraggio frequente della glicemia, attenzione all'alimentazione, corretta gestione dell'esercizio fisico e una costante comunicazione con l'equipe diabetologica. Obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare, in una popolazione pediatrica affetta da DM1 in terapia con CSII, su eventuali correlazioni fra malfunzionamenti della pompa e rischio acuto di chetoacidosi e/o alterazioni metaboliche.

Sono stati analizzati 72 pazienti, 40 maschi e 32 femmine, di età media di 13 anni, in terapia con CSII da almeno un anno. È stato loro sottoposto il questionario del Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP con lo scopo di valutare le “Malfunctions” dei microinfusori, raccogliendo informazioni relative alla terapia con microinfusore riferite all'anno precedente. I pazienti sono stati così suddivisi: pazienti senza problemi al set di infusione (n = 15) vs pazienti con almeno un problema (n = 46); pazienti senza problemi alla sede di infusione (n = 27) vs pazienti con almeno un problema (n = 34); pazienti senza problemi al set/sede di infusione (n = 6) vs pazienti con almeno un problema (n = 55); pazienti che utilizzano regolarmente il sensore (n = 11) rispetto ai pazienti che non lo fanno (n = 61).

Il 59% ha riferito di aver avuto delle “malfunctions”, la più frequente è risultata la rottura della pompa (26.2%), il 75,4% ha avuto almeno un problema al set di infusione (in maggioranza blocchi di erogazione) e il 55,7% almeno un problema alla sede di iniezione (in maggioranza sanguinamenti). Non è stata dimostrata una differenza significativa né in termini di HbA1c né in termini di valori di colesterolo totale, HDL, trigliceridi e creatinina. Nessun paziente ha riferito episodi di chetoacidosi in seguito a malfunzionamenti del microinfusore e solo 2 hanno presentato iperglicemie severe.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 211 - IMPATTO DELLA TERAPIA CON ANALOGO DEL GNRH SULLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI CON CPP E DELLE LORO FAMIGLIE

*Laura Lucaccioni - Marisa Pugliese - Patrizia Bruzzi - Elena Bigi - Simona F. Madeo - Elena Manzotti - Laura Rocca  
Barbara Predieri - Lorenzo Iughetti*

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno Infantili e dell'Adulto,  
Modena, Italia*

### OBIETTIVI

La qualità di vita (QoL) è un importante componente dello stato di salute del paziente ed è un indicatore delle conseguenze a lungo termine di malattia cronica. Non sussiste, tuttavia, concordanza tra gravità della malattia, trattamento e QoL. Obiettivo del nostro studio è quello di valutare la QoL dei bambini affetti da pubertà precoce centrale in trattamento con aGnRH e dopo la terapia e dei loro genitori.

### METODI

Sono stati valutati 56 pazienti (2M) di cui 3 di età compresa fra 4-7 aa(G1), 15 fra 8-12aa(G2), 13 fra 13-18aa(G3), 25>18aa(G4) e comparati a 25 controlli(4-18 aa).

Tutti sono stati sottoposti al questionario "Paediatric Quality of Life Inventory" (PedsQL) che valuta funzione fisica, emotiva, sociale, scolastica, e ad un questionario messo a punto per valutare lo stress emotivo correlato alla terapia (SET). I genitori di G1, G2, G3 sono stati sottoposti a PedsQL per le scale di funzione emotiva e sociale.

### RISULTATI

Per tutte le scale del PedsQL non sussiste differenza significativa fra G1, G2, G3 e controlli. Dal confronto figli/genitori non emergono differenze significative nei gruppi G1( $p=0.59$ ); G2( $p=0.61$ ); G3 ( $p=0.48$ ). Inoltre, in G2 e G3 non c'è correlazione fra le 4 scale del PedsQL e durata del trattamento.

Comparando SET nei quattro gruppi, si evince come sussista una differenza significativa fra G2 e G4 ( $p=0.029$ ) e fra G3 e G4 ( $p=0.011$ ).

Per i gruppi G2 e G3 la durata del trattamento non sembra essere correlata con SET né nei pazienti ( $p=0.94$ ;  $p=0.52$ ) né nei genitori ( $p=0.21$ ;  $p=0.7$ ).

In G4, tuttavia, sussiste una correlazione significativa fra durata della terapia e SET ( $p:0.021$ ,  $r 0.47$ ). Inoltre, in G4 SET è risultato essere maggiore riferendosi al periodo del trattamento rispetto al momento di compilazione del questionario( $p<0.001$ ).

### CONCLUSIONI

La terapia con aGnRH, valutata mediante PedsQL, non sembra inficiare la QoL sia dei pazienti in trattamento che dei loro genitori, indipendentemente dalla durata della terapia. Tuttavia è stato possibile identificare, mediante questionario specifico, come i livelli di stress emotivo siano aumentati nei pazienti in trattamento rispetto agli off-therapy e, in questi ultimi, come sussista una correlazione tra stress emotivo e durata del trattamento.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 212 - CASO CLINICO: L'IMPORTANZA DI CONSERVARE IL SESSO MASCHILE

*Pietro Marchese - Elisabetta Maria Bellino - Mariafrancesca Casella - Nina Tyutyusheva - Enrico Franchetti  
Nicolò Miggiano - Silvano Bertelloni*

*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale S. Chiara, Università di Pisa, Pisa*

Descriviamo 2 individui (63 e 51 anni), 46XY con disordine dello sviluppo sessuale (DSD) caratterizzato da ipospadia e criptorchidismo bilaterale. Ambedue sono stati sottoposti a correzione chirurgica precoce in senso maschile ed hanno presentato sviluppo puberale regolare e paternità spontanea.

In età adulta sono stati sottoposti ad indagine genetica mediante MLPA (DMRT1, CYP17A1, SRD5A2, HSD17B3) e a sequenziamento del gene SRD5A2 con successiva ricostruzione dell'albero genealogico. In entrambi l'indagine con MLPA non ha evidenziato duplicazioni/delezioni dei geni analizzati mentre l'analisi molecolare di SRD5A2 ha rilevato un'eterozigosi composta per due mutazioni:

c.689A>C (p.His230Pro); descritta in letteratura come responsabile di DSD da deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 2.

c.308G>C (p.Arg103Pro); ad oggi non descritta.

Lo screening dei familiari ha rilevato la medesima eterozigosi composta nella sorella dei probandi, ed eterozigosi semplici per mutazioni c.689A>C o c.308G>C nei discendenti dei tre casi indice.

Il deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi è una patologia autosomica recessiva, che si esprime fenotipicamente solo nel sesso maschile in condizione di omozigosi o eterozigosi composta. Il fenotipo dei nostri pazienti è stato causato da un'eterozigosi composta riconducibile ad una mutazione patogeneticamente accertata e ad una non ancora sottoposta ad indagini in vitro; si può comunque supporre che la mutazione ad oggi non descritta (c.308G>C) sia patogeneticamente significativa.

Il deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi tipo 2 comporta anomalie dello sviluppo intrauterino dei genitali esterni con ambiguità di vario grado alla nascita.

È possibile nei soggetti allevati in accordo con il sesso cromosomico e gonadico, lo sviluppo puberale fisiologico in senso maschile. Come in questi fratelli, è stata riportata paternità spontanea. Nei Paesi Occidentali, viene spesso attribuito alla nascita sesso femminile con conseguente riassegnazione in senso maschile durante lo sviluppo puberale o una gonadectomia profilattica per evitare la virilizzazione.

Appare pertanto importante la corretta attribuzione del sesso alla nascita mediante cariotipo, la corretta diagnosi precoce e la correzione chirurgica dei genitali esterni e del criptorchidismo al fine di preservare la salute psico-fisica e la funzione riproduttiva.

Le nuove tecniche di biologia molecolare e i nuovi metodi di dosaggio degli steroidi, potranno permettere più precoci diagnosi al fine di un adeguato percorso di "Care".

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 213 - VALUTAZIONE AUXOLOGICA E DELLA MOTILITÀ SPONTANEA ATTRAVERSO IL METODO DEI GENERAL MOVEMENTS NEL NEONATO A TERMINE SMALL FOR GESTATIONAL AGE

*Laura Lucaccioni - Fabrizio Ferrari - Licia Badiali - Greta Miriam Cingolani - Lorenzo Iughetti*

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia*

### OBIETTIVI

Neonati a termine SGA presentano aumentato rischio di disturbi neurologici minori in età prescolare e scolare. Le anomalie dei General Movements (GMs), in particolare dei movimenti tipo Fidgety (FM), sono considerate il metodo più sensibile per discriminare precocemente i disordini del neuro-sviluppo. Scopo del nostro studio è quello di valutare, in una popolazione di neonati SGA a termine (Età gestazionale (EG) > 37 settimane), l'accrescimento staturo-ponderale, la motilità spontanea mediante l'uso dei GMs a tre mesi di vita, e i successivi outcome neuropsicologici a 2 anni.

### METODI

Studio di Coorte prospettico che prevede la valutazione di neonati a termine SGA (peso e/o lunghezza < 3°p) a 1,3,6,12,24 mesi, mediante protocollo standardizzato di follow-up del neonato a rischio (a 1 e 3 mesi di età valutazione della motilità spontanea+esame obiettivo neurologico (EON); a 6-12-24 mesi EON +Quoziente di Sviluppo mediante Scale di Sviluppo Mentale di Griffiths). Valutati finora 38 neonati a termine SGA (13M; EG media di 39±3 settimane). I dati auxologici e di motilità spontanea sono stati comparati con quelli di 25 neonati a termine AGA (6 Maschi; EG media 39±3).

### RISULTATI

La differenza significativa alla nascita di peso, lunghezza e circonferenza cranica (CC) fra SGA e AGA non viene confermata a tre mesi (rispettivamente  $p=0.4$ ,  $p=0.25$ ,  $p=0.23$ ) seppur il 13% della popolazione SGA presenti ancora almeno 1 parametro auxologico < 3°p. Dall'analisi dei GMs si evince come il 23.7% (4M,5F) della popolazione SGA non presenta FM (FM-) al contrario della popolazione AGA, in cui FM è espressa in tutti i casi (FM+) ( $p<0.001$ ). Non sussiste differenza statisticamente significativa tra SGA FM- e SGA FM+ in termini di peso( $p=0.53$ ), lunghezza( $p=0.32$ ), CC( $p=0.24$ ) alla nascita e a tre mesi ( $p=0.49$ ;  $p=0.84$ ;  $p=0.84$ ; rispettivamente). CC alla nascita risulta essere fattore predittivo di FM( $p=0.39$ ).

### CONCLUSIONI

L'assenza di movimenti tipo Fidgety riscontrata in circa 1/4 dei neonati SGA, pur con un recupero del percentile accrescitivo, pone l'accento sulla necessità di monitorare strettamente questa popolazione dal punto di vista del neuro-sviluppo. La restrizione di crescita intrauterina, e in particolare la riduzione di CC, potrebbe avere infatti un effetto sul programming neuro-evolutivo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 214 - DIABETE GESTAZIONALE E OBESITÀ PREGRAVIDICA: INFIAMMAZIONE E RISCHIO METABOLICO PER IL NEONATO

*Marta Fabrizi*<sup>(1)</sup> - *Giorgio Bedogni*<sup>(2)</sup> - *Giulia Cinelli*<sup>(1)</sup> - *Cristina Vallone*<sup>(3)</sup> - *Anna Severino*<sup>(1)</sup> - *Fabrizio Signore*<sup>(3)</sup>  
*Melania Manco*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità Malattie Multifattoriali e Fenotipi Complessi, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Centro Studi Fegato, Unità di Epidemiologia Clinica, Trieste, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale San Camillo, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Roma, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare il profilo infiammatorio di madri con diabete gestazionale (GDM) e madri normoglicemiche con obesità pregravidica (NGT\_Ob) e l'impatto sul profilo infiammatorio ed il peso alla nascita del neonato.

### METODI

443 coppie madre-figlio, selezionate da una coorte più ampia ("Feeding") sono state suddivise in tre gruppi di rischio metabolico: 42 GDM, 51 NGT\_Ob e 350 madri normoglicemiche normopeso (NWCs) di controllo. Sul siero materno e cordonale sono stati dosati: leptina, adiponectina, interleuchina (IL)-6, IL-8, IL-10, *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$ , TNFR2, *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM)-1, sCD14. I valori delle citochine sono stati log trasformati.

### RISULTATI

Le madri NGT\_Ob e GDM presentavano aumentati livelli di leptina ( $4.1 \pm 0.7$ ;  $3.5 \pm 1.0$ ;  $2.9 \pm 0.9$  ng/ml) rispetto ai controlli NWCs ( $p < 0.001$ ). Il rapporto tra leptina e adiponectina (L/A), inteso come indice di insulino-resistenza, ( $21.2 \pm 21.9$ ;  $10.8 \pm 18.5$ ) e i livelli di ICAM1 ( $6.5 \pm 1.0$ ;  $5.7 \pm 0.9$  ng/ml) erano aumentati solo nel gruppo NGT\_Ob vs. NWCs ( $p < 0.001$ ), mentre i livelli di TNFR2 aumentavano solo nelle madri GDM vs. NWCs ( $6.8 \pm 0.4$ ;  $6.6 \pm 0.4$  pg/ml;  $p < 0.03$ ). I neonati GDM mostravano elevati livelli di leptina ( $2.8 \pm 1.2$ ;  $2.3 \pm 1.1$ ;  $2.1 \pm 1.0$  ng/ml), L/A ( $3.3 \pm 7.7$ ;  $1.3 \pm 2.0$ ) e proinsulina ( $2.9 \pm 0.9$ ;  $2.6 \pm 0.7$ ;  $2.5 \pm 0.7$  pmol/L) ( $p < 0.001$ ) rispetto ai neonati di controllo. Gli analiti che meglio predicevano il peso alla nascita (*z-score*) erano la proinsulina e la leptina ( $\beta = 0.334$ ,  $p < 0.0001$ ). Nel sottogruppo di bambini nati grandi per età gestazionale (LGA), non abbiamo rilevato differenze significative nei livelli di proinsulina, mentre rimanevano aumentati i livelli di leptina ( $3.2 \pm 1.2$ ;  $2.7 \pm 1.2$ ;  $2.3 \pm 0.9$  ng/ml), L/A ( $7.0 \pm 12.8$ ;  $2.0 \pm 2.8$ ;  $1.1 \pm 1.1$ ) e di sCD14 ( $1.8 \pm 1.6$ ;  $0.7 \pm 0.4$ ;  $1.0 \pm 0.8$   $\mu$ g/ml) nei neonati GDM vs. NGT\_Ob vs. NWCs ( $p < 0.001$ ).

### CONCLUSIONI

Gli elevati livelli di proinsulina potrebbero spiegare l'aumento del rischio di avere un peso maggiore alla nascita per i neonati, mentre la leptina e l'sCD14 potrebbero spiegare il rischio di sviluppare infiammazione di basso grado e le eventuali complicanze metaboliche.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 215 - SCELTE ALIMENTARI NEL PRIMO ANNO DI VITA: UNA COORTE METROPOLITANA ITALIANA

*Giulia Cinelli*<sup>(1)</sup> - *Marta Fabrizi*<sup>(1)</sup> - *Blegina Shashaj*<sup>(1)</sup> - *Giorgio Bedogni*<sup>(2)</sup> - *Donatella Comparcola*<sup>(3)</sup> - *Valerio Nobili*<sup>(3)</sup>  
*Stefania Ruggeri*<sup>(4)</sup> - *Melania Manco*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità Malattie Multifattoriali e Fenotipi Complessi, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Centro Studi Fegato, Unità di Epidemiologia Clinica, Trieste, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità di Malattie Epato-Metaboliche, Roma, Italia*<sup>(3)</sup>  
*Consiglio per la Ricerca in agricoltura e l'Analisi dell'Economia Agraria (CREA), Alimenti e Nutrizione, Roma, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è stato quello di indagare: (i) l'aderenza alle raccomandazioni WHO e ESPHGAN per l'allattamento al seno ed i tempi di svezzamento durante il primo anno di vita; (ii) l'effetto di allattamento materno, allattamento artificiale e tempi del divezzamento sulle misure antropometriche ad un anno.

### METODI

Lo studio ha preso in considerazione un sottocampione (n=462) della coorte "Feeding Low-Grade Inflammation and Insulin Resistance of the Foetus", istituita tra il 2013 ed il 2015. Le informazioni sul tipo di allattamento, sullo svezzamento e sulle caratteristiche dei soggetti sono state raccolte alla nascita e durante la visita di follow-up ad un anno di età. Un'analisi di regressione mediana è stata condotta per indagare l'ipotesi formulata.

### RISULTATI

Alla nascita la percentuale di bambini allattati esclusivamente al seno o con latte artificiale è stata di 69.5% (n=321) e 14.5% (n=67), rispettivamente. Solo il 19.9% (n=92) dei bambini è stato allattato al seno per 6 mesi, senza l'introduzione di alimenti complementari, come da indicazioni WHO. L'età media di svezzamento è stata di 4.9±1.0 mesi e solo il 9.5% (n=44) dei bambini è stato svezzato precocemente o tardivamente, rispetto alla linee guida ESPHGAN. Il latte artificiale ed lo svezzamento precoce sono stati correlati rispettivamente con una lunghezza maggiore ed un peso maggiore, ad un anno. Nessuna associazione tra allattamento materno ed antropometria ad un anno è stata trovata, al contrario un'associazione diretta tra tempo di allattamento al seno e tempo di svezzamento è emersa.

### CONCLUSIONI

I dati ottenuti da questa indagine mostrano come sia ancora scarsa l'aderenza alle linee guida WHO per l'allattamento al seno nei primi sei mesi di vita. Il latte materno non sembrerebbe avere effetti protettivi rispetto a quello artificiale per la crescita nel primo anno di vita, ma ritarderebbe il tempo di svezzamento che risulterebbe invece correlato con una maggiore crescita in termini di peso a 12 mesi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 217 - INDAGINE SULL'ATTIVITÀ MOTORIA E STILI DI VITA SU UN GRUPPO DI BAMBINI BAMBINI CON DIABETE TIPO 1 AFFERENTI ALL'AMBULATORIO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA DELLA PEDIATRIA DI ARZIGNANO, ULSS8 BERICA (VI)

*Leonardo Schieven*

*ULSS 8 Veneto, Pediatria Arzignano, Arzignano (VI), Italia*

### OBIETTIVI

Obiettivo della ricerca è analizzare la quantità di attività fisica (AF), le barriere all'AF e stile di vita in un gruppo di soggetti in età evolutiva (6-18 anni) con diabete di tipo 1 (BM1) afferenti all'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica della Pediatria di Arzignano.

### METODI

La ricerca ha previsto la somministrazione di questionari BAPAD-1, CLASS, quesiti inerenti il gradimento dell'AF ed efficacia percepita rivolti a 26 soggetti, ripetuta a distanza di tre mesi e la contemporanea rilevazione dei parametri metabolici patologia dipendenti.

### RISULTATI

Valori significativi tratti dalla valutazione iniziale su 26 soggetti: all'aumentare dell'efficacia percepita il 100% degli individui è meno influenzato dalle barriere in generale (0,00226); nei 16 maschi si riscontra significatività tra AF moderata/vigorosa e barriere indipendenti dal DM1 (0,0467), mentre l'attività sedentaria denota significatività con barriere generali (0,0281) e specifiche del DM1 (0,0235); nelle 10 femmine tra efficacia percepita e barriere generali (0,0455). Inoltre dal confronto fra soggetti attivi e poco attivi suddivisi per sessi si riscontra una maggiore influenza delle barriere specifiche del DM1 sulla quantità di AF nelle femmine rispetto ai maschi (0,037). In riferimento ai 420 minuti/settimana di AF si è riscontrato che il tempo dedicato alle attività sedentarie non cambia tra i soggetti attivi e poco attivi. Risultati preliminari su 13 soggetti, confronto valori iniziali e finali: leggero aumento vicino alla significatività (0,053) della quantità di AF vigorosa e moderata; non compare significativa variazione della quantità di attività sedentaria; non si segnalano modificazioni sul gradimento dell'AF, né dell'efficacia percepita; non cambia nemmeno l'influenza delle barriere.

### CONCLUSIONI

Da quanto analizzato, anche se in via preliminare, emerge il dato interessante ovvero come sia diverso tra maschi e femmine il modo di percepire le barriere specifiche date dal diabete, informazione dovrà essere considerata nella realizzazione degli interventi futuri. Poca variazione positiva di AF moderata/vigorosa, invece, viene registrata in seguito ad un semplice intervento di somministrazione questionari. Visto il vivo interesse, la partecipazione di pazienti e loro famiglie si auspica che venga proposto un intervento educativo di promozione dell'AF e di uno stile di vita attivo attraverso l'organizzazione di laboratori di attività fisica adattata.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 218 - CASO CLINICO: UNA TIROIDITE AUTOIMMUNE CON DECORSO “MOLTO” COMPLICATO

*Giorgia Bottaro*<sup>(1)</sup> - *Laura Paone*<sup>(2)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(2)</sup> - *Stefano Cianfarani*<sup>(1)</sup>

*Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Bambina di 12 anni giunta presso il Pronto Soccorso del nostro Ospedale per astenia ingravescente, crampi muscolari, aumento ponderale e stipsi persistente da circa 6 mesi. All'esame obiettivo: cute giallastra e secca, macroglossia, edema di mani e piedi. Parametri vitali (PV): FC 50 bpm, PA 96/74 mmHg, TC 35.8°C. Parametri auxologici: peso 48 kg (75° centile), statura 137 cm (3° centile), BMI 25.5 (90° centile), stadio I di Tanner.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Nel sospetto diagnostico di ipotiroidismo venivano dosati ormoni tiroidei: TSH 212.80 UI/ml (0.04-5.97), FT3 < 0.26 (2.4-5.5), FT4 0.05 ng/dl (0.96-1.77).

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Agli esami ematochimici: insufficienza renale (IR) lieve-moderata con creatinina 1.39 mg/dl, elettroliti nella norma, CPK 2380 UI/L (v.n. 32-211), colesterolo totale 643 mg/dl, trigliceridi 195 mg/dl. Ecograficamente reni ai limiti inferiori della norma (3°-10° centile per statura) con ecostruttura conservata. All'ECG bradicardia sinusale, bassi voltaggi diffusi, onde T accennate e P inferiori a 1mv, holter-ECG negativo per aritmie, ecocardiogramma nei limiti. Allo screening autoimmunitario sola positività degli anticorpi antitiroidei. All'ecocolordoppler tiroideo ghiandola ipoplasica, diffusamente disomogenea, segnali vascolari aumentati.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Le indagini hanno confermato un ipotiroidismo severo di tipo autoimmune con IR e scompenso metabolico. Veniva instaurata terapia sostitutiva con L-tiroxina al dosaggio iniziale di 0.5 mcg/kg/die gradualmente aumentato a 1 mcg/Kg/die con monitoraggio dei PV e dei livelli di FT4, andati incontro a progressiva normalizzazione in 2-3 settimane (0.05 → 0.32 → 0.59 → 1.29 ng/dl). Durante la degenza si sono verificati episodi di bradicardia prevalentemente notturni (FC minima 37 bpm), risoltisi con il raggiungimento di normali livelli di FT4. In considerazione del quadro di IR con iperCPKemia e ipercolesterolemia veniva inoltre impostata fluidoterapia reidratante endovenosa con monitoraggio quotidiano del bilancio idrico e della diuresi. Normalizzazione della creatinemia (1.39 → 0.99 mg/dl) dopo due settimane e di CPK e colesterolo dopo quattro settimane di terapia. Dopo otto settimane di terapia con L-tiroxina 1.4 mcg/Kg/die: TSH 15, FT4 1.44. Clinicamente: progressivo calo ponderale, risoluzione del quadro mixedematoso e dell'astenia.

Un ipotiroidismo da tiroidite autoimmune può associarsi a mixedema generalizzato, scompenso metabolico, alterazioni elettriche cardiache e IR anche in bambini prepuberi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 219 - BODY EMOTIONAL MAP: STRUMENTO INNOVATIVO ED UTILE PER MIGLIORARE L'ADATTAMENTO DEI GENITORI ALLA DIAGNOSI DI DIABETE DI TIPO 1 DEL LORO BAMBINO

*Barbara Predieri*<sup>(1)</sup> - *Antonio Nicolucci*<sup>(2)</sup> - *Maria Cristina Alessandrelli*<sup>(3)</sup> - *Manuela Pagnini*<sup>(3)</sup> - *Basilio Pintaudi*<sup>(4)</sup>  
*Fabiana Zani*<sup>(1)</sup> - *Antonio Iannilli*<sup>(3)</sup> - *Lucia Ferrito*<sup>(3)</sup> - *Giuseppe Lucisano*<sup>(2)</sup> - *Lorenzo Iughetti*<sup>(1)</sup> - *Valentino Cherubini*<sup>(3)</sup>

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Modena, Italia*<sup>(1)</sup> - *CORESEARCH, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italia*<sup>(2)</sup> - *Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, S.O.D. Diabetologia Pediatrica, Ancona, Italia*<sup>(3)</sup> - *Ospedale Niguarda Cà Granda, Diabetologia, Milano, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

La comunicazione della diagnosi di diabete di tipo 1 (DM1) in un bambino rappresenta un evento traumatico per i genitori. Il raggiungimento di un buon adattamento alla malattia del proprio figlio, per poter mantenere una buona qualità della vita, è uno degli obiettivi dell'educazione terapeutica. Scopo di questo studio longitudinale è stato quello di dimostrare l'efficacia del nuovo metodo *Body Emotional Map* (BEM) per aiutare i genitori a superare il trauma della diagnosi di DM1 e per ottenere il miglior adattamento alla malattia.

### METODI

Nello studio sono stati reclutati 62 genitori (29 madri, 33 padri) di 36 bambini con DM1 (11.3±3.3 anni; durata DM1 >1 anno; HbA1c=57±11 mmol/mol) che hanno partecipato ad intervento di gruppo della durata di tre giorni. Il riame dell'evento traumatico della diagnosi di DM1 è stato eseguito attraverso il percorso BEM caratterizzato da attività di ancoraggio spaziale e temporale, ripresa del futuro, consapevolezza emotiva e discussione interattiva. La tecnica rilassante, la respirazione diaframmatica e la visualizzazione guidata sono stati utilizzati da 1 psicologo, 1 *counselor* e 1 diabetologo pediatra. I questionari autosomministrati [*Diabetes Related Distress* (DRD), *Parent Stress Index Short Form scale* (PSI-SF), *Fear of Hypoglycemia Survey* (FHS), *Parent Health Locus of Control Scale* (PHLOC), e *Health Survey Short Form-36* (SF-36)] sono stati compilati dai genitori al *baseline*, 1 mese (M1) e 3 mesi (M3) dopo l'intervento BEM.

### RISULTATI

Rispetto al *baseline*, al tempo M3 abbiamo dimostrato una riduzione statisticamente significativa dei punteggi dell'*item* "bambino difficile" nel questionario PSI-SF ( $p<0.05$ ) in entrambi i genitori, del DRD nelle madri (59.0±2.6 vs. 52.4±2.7,  $p=0.03$ ) e dell'*item* "distress parentale" nel questionario PSI-SF nei padri (24.9±1.5 vs. 21.8±1.5,  $p=0.04$ ). Inoltre, il punteggio dell'*item* "funzionamento sociale" nel questionario SF-36 è migliorato in modo statisticamente significativo nei padri al tempo M1 (81.3±3.2 vs. 88.3±3.2,  $p=0.03$ ).

### CONCLUSIONI

Nel DM1 dobbiamo sempre tenere in considerazione la reazione emotiva che si verifica allorché viene comunicata la diagnosi, sia nei bambini che nei genitori. Il percorso BEM sembra essere uno strumento innovativo ed utile per ridurre lo *stress* e migliorare il funzionamento sociale dei genitori di bambini e adolescenti con DM1.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 220 - PROFILI CLINICI E METABOLICI DEL NEONATO DI MADRE DIABETICA: ANALISI DI UNA CASISTICA ED OUTCOME PERINATALI

Francesca Cardella <sup>(1)</sup> - Oriana Bologna <sup>(1)</sup> - Sabrina Borgetto <sup>(1)</sup> - Cinzia Cajozzo <sup>(2)</sup> - Giuseppe Puccio <sup>(3)</sup>  
Giovanni Corsello <sup>(4)</sup>

U.O.S. Diabetologia Pediatrica c/o U.O.C. Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina – Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro” – Università di Pal, Palermo, Italia <sup>(1)</sup>  
U.O.C. Neonatologia, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro” – Università di Pal, Palermo, Italia <sup>(2)</sup> - U.O.C. Neonatologia, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro” – Università di Pal, Palermo, Italia <sup>(3)</sup> - U.O.C. Clinica Pediatrica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro” – Università di Pal, Palermo, Italia <sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare la prevalenza delle alterazioni clinico-metaboliche e degli outcome gestazionali e neonatali in una popolazione di gestanti, confrontando i risultati ottenuti nelle donne diabetiche, con la popolazione generale.

### PAZIENTI E METODI

Lo studio di coorte retrospettivo ha incluso 724 donne che hanno partorito nel Dipartimento materno-infantile del “Policlinico Universitario Paolo Giaccone” di Palermo, nel 2015. Il 9,9% del campione (72) era costituito da donne con diabete in gravidanza. Di queste il 73,6% con Diabete Gestazionale, il 9,7% con DM1, e il 16,7% con DM2. Il 15,9% delle donne diabetiche erano extra comunitarie contro l’8,8% della popolazione locale. Sono stati inclusi 727 nati, da 724 parti.

### RISULTATI

La più alta percentuale di LGA era nelle donne affette da DM1 (57,1%) e DM2 (33,3%). Gli SGA erano presenti solo nelle DM2 (25%) e DG (15,1%). BMI, Ponderal Index e rapporto P / L sono risultati aumentati nei neonati di donne affette da DM1 e DM2.

I valori di glucosio alla nascita tendono ad essere più bassi nei figli di madre con DM1. L’ematocrito e i valori di bilirubina alla nascita non differiscono da quelli della popolazione generale.

Lo studio delle malformazioni (minori) mostra una tendenza a percentuali più elevate nelle DM1 e DM2., in linea con i dati della letteratura.

Il numero di tagli cesarei programmati nelle donne diabetiche è stato pari al 63,9%; (100% nelle DM1) contro il 44% nelle non diabetiche.

Nel DG il controllo glicemico è stato ottenuto con la dieta. Nei restanti casi il trattamento di scelta rimane l’associazione con l’insulina. Nelle donne con DM1 sono stati registrati i valori più alti di HbA1c (mediana 6,2%). La mortalità nei figli di madri diabetiche è stata pari a 0, (in letteratura 0.6 - 4,8%).

### CONCLUSIONI

La diagnosi precoce di DG, e un attento monitoraggio della glicemia in gravidanza riduce gli effetti del diabete sul bambino. Una valutazione delle condizioni di rischio e una terapia precoce e adeguata, supportate da un attento follow-up, portano allo sviluppo di un feto non sottoposto a stress metabolico e quindi alla nascita di un bambino meno incline a sviluppare complicanze.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 221 - LIVELLI CIRCOLANTI DI MIR-122 IN UNA COORTE SVEDESE DI SOGGETTI NATI SGA E AGA, VALUTATI IN ETÀ PEDIATRICA E GIOVANE-ADULTA

*Elena Inzaghi*<sup>(1)</sup> - *Anna Kistner*<sup>(2)</sup> - *Daniela Germani*<sup>(3)</sup> - *Antonella Puglianiello*<sup>(3)</sup> - *Annalisa Deodati*<sup>(1)</sup>  
*Mirellie Vanpee*<sup>(2)</sup> - *Lena Legnavall*<sup>(4)</sup> - *Stefano Cianfarani*<sup>(1)</sup>

*Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù" - Università di Roma Tor Vergata, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù" - Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Karolinska Institutet, Solna, Stockholm, Department of Molecular medicine and surgery, Stockholm, Svezia*<sup>(2)</sup> - *Dipartimento di Endocrinologia Molecolare, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Endocrinologia Molecolare, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia*<sup>(3)</sup> - *Karolinska Institutet, Solna, Stockholm, Department of Molecular medicine and surgery, stockholm, Svezia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Un basso peso alla nascita è stato associato ad un aumentato rischio cardiometabolico in età adulta. I livelli circolanti di mir-122 sono stati correlati ad un maggior rischio cardiometabolico nella popolazione generale. L'obiettivo di questo studio è stato confrontare i livelli circolanti di mir-122 misurati tra soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA) e soggetti con peso adeguato per età gestazionale (AGA).

### METODI

Studio prospettico longitudinale condotto su una coorte di 23 soggetti SGA e 28 AGA seguiti presso il Karolinska Institutet di Stoccolma. I soggetti sono stati definiti SGA se avevano peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 DS. I soggetti sono stati valutati dal punto di vista antropometrico e biochimico-metabolico all'età di 9 anni e 21 anni. Tramite qPCR sono stati inoltre determinati i livelli sierici di mir-122.

### RISULTATI

A 21 anni i soggetti SGA sono più bassi rispetto agli AGA ( $-0.22 \text{ DS} \pm 0.76$  vs  $0.65 \text{ DS} \pm 1.3$ ,  $p=0.01$ ) mentre non differiscono dal punto di vista metabolico dagli AGA, né a 9 anni né a 21 anni. I livelli circolanti di mir-122 non sono significativamente differenti tra SGA e AGA sia a 9 che a 21 anni. Nei bambini SGA, l'espressione di mir-122 a 9 anni è inversamente correlata ai livelli di adiponectina riscontrati nei medesimi individui all'età di 21 anni ( $r=-0.59$ ,  $p=0.04$ ). Nei soggetti nati AGA il mir-122 non correla con nessun parametro di rischio cardiometabolico.

### CONCLUSIONI

I risultati di questo studio longitudinale indicano che in questa coorte di soggetti SGA e AGA non sono presenti differenze significative negli indicatori biochimici ed endocrini di rischio metabolico e nelle concentrazioni sieriche di mir-122. La relazione inversa tra mir-122 a 9 anni e livelli di adiponectina a 21 anni nei soggetti nati SGA suggerisce la necessità di ulteriori studi volti a valutare il possibile uso del mir-122 come marcatore precoce di un aumentato rischio cardiometabolico nei soggetti SGA.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 222 - L'ETNIA INFLUENZA LA GESTIONE DEL DIABETE DI TIPO 1 IN ETÀ PEDIATRICA? VALUTAZIONE EDUCAZIONALE E METABOLICA DI UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA IN CURA PRESSO LA DIABETOLOGIA DELL'AOU MEYER

*Laura Capirchio*<sup>(1)</sup> - *Anna Pulcina*<sup>(1)</sup> - *Lorenzo Lenzi*<sup>(1)</sup> - *Monica Guasti*<sup>(1)</sup> - *Federica Barni*<sup>(1)</sup> - *Barbara Piccini*<sup>(1)</sup>  
*Elisa Corsini*<sup>(1)</sup> - *Emilio Casalini*<sup>(2)</sup> - *Giorgia Trambusti*<sup>(2)</sup> - *Giulia Candreva*<sup>(2)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(1)</sup>

*Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Indagare la presenza di differenze nella gestione del diabete mellito di tipo 1 (DM1) in pazienti con uno o entrambi i genitori stranieri rispetto a pazienti con entrambi i genitori italiani all'interno di una popolazione pediatrica in cura presso il Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'AOU Meyer.

### METODI

A 132 pazienti affetti da DM1 e ai loro genitori è stato somministrato un questionario a risposta multipla, tradotto in varie lingue ed elaborato in tre versioni: per bambini 7-10 anni, per bambini 11-17 anni e per genitori. Alla stessa popolazione è stato inoltre somministrato un questionario sulla qualità di vita (PEDsQL). È stata inoltre confrontata l'HbA1c tra pazienti italiani/stranieri.

### RISULTATI

L'HbA1c non differisce in maniera significativa tra pazienti italiani e stranieri. Sono state rilevate differenze significative nei punteggi dei questionari PedsQL tra genitori italiani e stranieri (italiani punteggio medio:  $76,13 \pm 12,84$  DS; stranieri punteggio medio:  $68,013 \pm 14,17$  DS, con  $p=0,0006$ ). La significatività statistica ( $p<0,0001$ ) è stata raggiunta anche nei punteggi PedsQL dei bambini con entrambi i genitori italiani (punteggio medio:  $79,47 \pm 11,65$  DS) vs bambini con un solo genitore straniero (punteggio medio:  $63,78 \pm 8,70$  DS). In base ai punti totalizzati nel questionario PedsQL la qualità di vita dei bambini con entrambi i genitori italiani (punteggio medio:  $79,47 \pm 11,65$  DS) è risultata significativamente migliore ( $p=0,0026$ ) rispetto ai bambini figli di due genitori stranieri (punteggio medio:  $71,71 \pm 13,14$  DS). Non sono state rilevate differenze significative tra famiglie italiane e straniere nella padronanza delle competenze educazionali e gestionali acquisite.

### CONCLUSIONI

I dati sulla nostra popolazione campionaria suggeriscono che l'intervento educativo medico ed infermieristico è efficace anche in presenza di barriere linguistiche e culturali, in quanto non abbiamo osservato differenze significative nelle conoscenze relative alla gestione domiciliare del DM1. La difficoltà che incontriamo più frequentemente nella pratica clinica è l'impatto del diabete sulla QoL dei pazienti pediatrici stranieri e delle loro famiglie; su questo aspetto dovremo indirizzare delle risorse elaborando apposito materiale informativo e favorendo l'integrazione e la socializzazione sia tra bambini che tra famiglie di diverse culture.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 224 - UN CASO DI IPERTIROIDISMO MOLTO PRECOCE

*Claudia Sansò<sup>(1)</sup> - Anna Grandone<sup>(1)</sup> - Caterina Luongo<sup>(1)</sup> - Marcella Sasso<sup>(1)</sup> - Michela Mariani<sup>(1)</sup> - Grazia Cantelmi<sup>(1)</sup>  
Giuseppina Rosaria Umato<sup>(1)</sup> - Emanuele Miraglia Del Giudice<sup>(1)</sup> - Laura Perrone<sup>(1)</sup>*

*Clinica Pediatrica - DAI Materno-Infantile, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"/Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia<sup>(1)</sup>*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

F., bambina di 2 anni e 11 mesi, giungeva alla nostra osservazione per ipertiroidismo.

Si rilevava familiarità per gozzo e ipertiroidismo nella linea paterna: nonna e padre tiroidectomizzati, zia sottoposta a terapia con radioiodio, cugine in trattamento con farmaci antiroidei. Anamnesi fisiologica nella norma.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Per la riferita comparsa di deviazione verso l'alto dell'occhio sinistro, era stata posta diagnosi di Sindrome di Brown. In tale occasione, era stata riscontrata soppressione del TSH, con elevazione dell'FT4 e degli anticorpi anti-tireoglobulina.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Giungeva, pertanto, alla nostra osservazione. Veniva rilevata pressione arteriosa superiore al 90th centile per età e frequenza cardiaca pari a 122 bpm; era visibile lieve esoftalmo bilaterale, con riduzione dell'elevazione dell'occhio destro. I parametri auxologici e l'esame obiettivo risultavano nella norma. Le indagini di laboratorio confermavano quadro di ipertiroidismo: TSH 0,007  $\mu$ UI/ml, FT3 13,7 pg/ml, FT4 37,4 pg/ml. Gli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi risultavano negativi, così come i TRAB pari a 0,1 UI/l. L'ecografia mostrava tiroide di regolari dimensioni e struttura.

L'oftalmopatia è tipica del morbo di Graves-Basedow e la negatività degli anticorpi non ne esclude la diagnosi. Tuttavia, la forte familiarità, l'esordio precoce, il quadro ecografico e l'assenza di autoimmunità ci hanno suggerito di eseguire l'indagine genetica per mutazione attivante il recettore del TSH, che confermava mutazione p.V597F (c.1789G>T) in eterozigosi a livello dell'esone 10 del gene TSHR, descritta come causa di ipertiroidismo familiare non autoimmune (FNAH).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Considerando l'età della paziente, veniva prescritta terapia con metimazolo, al fine di ottenere un controllo della patologia fino all'ablazione chirurgica totale, trattamento fortemente raccomandato nella FNAH.

La mutazione V597F è stata descritta da Aliberti et al. nel 2001 in un'intera famiglia in cui l'esordio della malattia era compreso tra i 5 e i 18 anni; la nostra paziente, al contrario, ha presentato esordio più precoce. Peculiari sono, nel nostro caso, la presenza di oftalmopatia, non frequente nelle forme genetiche ed associata invece a processi autoimmunitari, e l'assenza di gozzo, caratteristica delle forme di FNAH.

Una mutazione attivante il recettore del TSH è da considerarsi in caso di ipertiroidismo, forte familiarità, negatività anticorpale, tenendo conto dell'estrema variabilità dell'esordio e delle manifestazioni cliniche di questa patologia.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 225 - ADENOMA IPOFISARIO CON MUTAZIONE AIP: UN TUMORE DI DIFFICILISSIMA GESTIONE TERAPEUTICA

*Gallizia Annalisa - Olivieri Irene - Bertelli Enrica - Patti Giuseppa, Calcagno Annalisa - Garrè Maria Luisa  
Di Iorgi Natascia, Maghnie Mohamad*

*Università di Genova, Clinica Pediatrica - Centro di Auxo-Endocrinologia - IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Genny ha presentato un peso nella norma con statura al 97° centile fino ai 6 anni e mezzo, quando mostrava accelerazione della velocità di crescita. All'età di 9 anni improvviso calo del visus.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE E INDAGINI DI I E II LIVELLO

Riscontro mediante RMN encefalo di lesione espansiva sellare-sovrasellare di 3.2x3x2.8 cm con effetto massa sul chiasma ottico e alla campimetria emianopsia temporale altitudinale e inferiore occhio destro. Agli esami ematochimici: GH basale >160 ng/ml, IGF1 SDS+9.1.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Effettuata asportazione chirurgica della lesione per via endoscopica transfenoidale; l'esame istologico confermava il sospetto di adenoma ipofisario GH-secernente, negativo per PRL. Avviava terapia con octreotide a lento rilascio (30 mg/28 giorni i.m.), desmopressina ed idrocortisone per comparsa di diabete insipido ed iposurrenalismo centrale. All'analisi genetica riscontro di mutazione in eterozigosi del gene AIP (fratello portatore) compatibile con Adenoma Ipofisario Familiare Isolato. Per persistenza di residuo lesionale e valori elevati di GH basale (>30 ng/ml) ed IGF1 (range 3.2-4.5SDS) eseguiva due ulteriori interventi chirurgici di riduzione dimensionale dell'adenoma e radioterapia adiuvante Cyberknife (20Gy). Giunge presso il nostro Centro all'età di 10 anni e 6 mesi: statura +4.5SDS ( $\Delta$ +3.8SDS rispetto al target genetico), BMI+2.8SDS, numero di scarpe 41, stadio B4 di Tanner. Effettuata curva da carico glicemica con mancata soppressione del GH (T0:32.7ng/ml, T120:29.8ng/ml) ed IGF1 persistentemente elevato (+3.9SDS), per cui avviava terapia con Pegvisomant s.c. (dose incrementata fino a 100 mg/settimana) e levotiroxina per riscontro di ipotiroidismo centrale (FT4 8.9pg/ml, TSH 2.87uU/ml). A 2 anni dalla diagnosi, per mancata progressione puberale e rallentamento della velocità di crescita, diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo (test LHRH: picco LH 2.7U/l, picco FSH 4.4U/l; 17beta-estradiolo <5pg/ml) per cui introduceva terapia estrogenica sostitutiva. Stabilità dal punto di vista neuroradiologico fino all'età di 12 anni quando si evidenziava aumento dimensionale della lesione residua (8x12x9mm) con effetto massa sull'emichiasma ottico sinistro e deficit inferiore occhio destro alla campimetria; l'incremento di Pegvisomant alla dose di 200 mg/settimana consentiva normalizzazione dei valori di IGF1 (tra -1 e +0.5SDS) e stabilità del quadro neuroradiologico confermata a due controlli successivi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 227 - **OB-SERVER. UNA SOLUZIONE INTEGRATA PER LO STUDIO DELL'AMBIENTE OBESOGENO IN ETÀ PREPUBERALE**

*Giulia Cinelli*<sup>(1)</sup> - *Alberto Eugenio Tozzi*<sup>(2)</sup> - *Enrica Immirzi*<sup>(3)</sup> - *Giorgia Iarussi*<sup>(4)</sup> - *Antonio Castellucci*<sup>(4)</sup> - *Stefano Bevini*<sup>(4)</sup> - *Arnaldo Cecchini*<sup>(5)</sup> - *Ivan Blečić*<sup>(5)</sup> - *Giuseppe Andrea Trunfio*<sup>(5)</sup> - *Angelo Failla*<sup>(6)</sup> - *Melania Manco*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità Malattie Multifattoriali e Fenotipi Complessi, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Medicina Digitale e Telemedicina, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Fondazione IBM Italia, Corporate Citizenship and Corporate Affairs team, ROMA, Italia*<sup>(3)</sup> - *IBM, IBM Software Solutions Lab, ROMA, Italia*<sup>(4)</sup> - *Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Architettura, Design, Urbanistica, Sassari, Italia*<sup>(5)</sup> - *Fondazione IBM Italia, Corporate Citizenship and Corporate Affairs team, ROMA, Italia*<sup>(6)</sup>

### **OBIETTIVI**

Lo scopo del progetto *Ob-Server* è stato quello di costruire una soluzione informatica che permettesse una maggiore caratterizzazione del fenomeno dell'obesità infantile, delle variabili che concorrono al suo sviluppo e che caratterizzano il cosiddetto ambiente "obesogeno".

### **METODI**

L'Ospedale Pediatrico BIUambino Gesù (OPBG) in collaborazione con Fondazione IBM Italia, ha lavorato alla progettazione e alla costruzione di un applicativo *Web* e *mobile* per la raccolta dati sullo stato di salute, l'alimentazione, l'attività fisica, gli aspetti socioeconomici e culturali, l'ambiente e la scuola in una popolazione pediatrica tra i 6 ed i 10 anni di età.

### **RISULTATI**

Gli applicativi *Web* e *mobile* sono stati costruiti e rilasciati per l'utilizzo da parte di tre utenti distinti: genitori, pediatra ed insegnante. La soluzione comprende un *database* interno all'OPBG per la gestione e l'utilizzo, in forma anonima, dei dati.

### **CONCLUSIONI**

La soluzione *Ob-Server* permetterà la raccolta di *big-data* relativi alle caratteristiche dell'ambiente "obesogeno" in bambini in età prepubere. Attualmente è in corso lo studio pilota nella città di Roma i cui risultati saranno fruibili tramite un video.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 231 - EPATOPATIA CRONICA NELLA SINDROME DI TURNER, FOLLOW-UP DALL'ETÀ PEDIATRICA A QUELLA GIOVANE ADULTA

Laura Mazzanti <sup>(1)</sup> - Federica Tamburrino <sup>(1)</sup> - Annamaria Perri <sup>(1)</sup> - Margherita Costa <sup>(1)</sup> - Antonio Colecchia <sup>(2)</sup>  
Emanuela Scarano <sup>(1)</sup>

U.O. di Pediatria, Programma di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia <sup>(1)</sup> - Medicina Interna e Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Nella sindrome di Turner (ST) il coinvolgimento epatico è di riscontro frequente e aumenta con l'età, dall'adolescenza alla età adulta. La eziologia delle alterazioni dei test epatici in questi soggetti TS è ancora dibattuta. In un ampio gruppo di 103 soggetti con ST, seguiti in follow-up dall'infanzia alla età giovane adulta per  $14 \pm 6$  anni (range 2-25), riportiamo i dati di funzionalità epatica, di laboratorio e di ecografia, valutando l'influenza di antropometria, cariotipo, stato metabolico, ormonale ed autoimmune e della terapia con GH ed estrogeni.

### METODI

Le pazienti sono state sottoposte ad un follow-up annuale per altezza, peso, BMI, enzimi epatici, lipidi, autoanticorpi, sensibilità insulinica e funzione della b-cellula a digiuno (HOMA,  $\text{glucose}_{0'}/\text{insulin}_{0'}$ ), un OGTT è stato eseguito ogni due anni. La presenza di epatopatia cronica è stata definita quando sono state rilevate anomalie negli enzimi epatici per 3 volte consecutive ed è stata eseguita ecografia addominale.

### RISULTATI

Il 21.4% dei soggetti (22/103) hanno mostrato epatopatia cronica ad un'età media di  $13 \pm 5$  anni (3.3-24) con aumento della prevalenza con l'età, 3 di essi prima dei 7 anni. 7 soggetti sono stati sottoposti a biopsia epatica. L'epatopatia cronica è risultata correlata con la steatosi epatica (68% dei soggetti con enzimi epatici elevati), elevato BMI, HOMA-IR e negativamente con menarca spontaneo e mosaicismi della X. L'analisi di regressione multipla ha confermato che l'elevazione degli enzimi epatici correla positivamente con elevato BMI e steatosi epatica. Nell'età pediatrica l'obesità e la steatosi sono i principali fattori di rischio per le malattie croniche epatiche. La fibrosi è stata trovata nel 23% dei soggetti con coinvolgimento epatico cronico.

### CONCLUSIONI

Nelle nostre pazienti ST il follow-up per l'epatopatia cronica dall'infanzia alla età giovane adulta ha mostrato che è progressiva e che il principale fattore patogenetico è una disregolazione metabolica precoce. La carenza estrogenica sembra svolgere un ruolo importante assieme ad un meccanismo genetico. Infatti, i soggetti TS con menarca spontaneo e/o mosaicismi sembravano rischiare di meno il coinvolgimento epatico. Si ipotizza che nella ST la terapia sostitutiva precoce assieme ad uno stile di vita sano possa aiutare nella prevenzione dell'epatopatia cronica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 232 - CASO CLINICO: CUSHING SENZA CORTISOLO?

*Chiara Maggioli*<sup>(1)</sup> - *Sara Bargiacchi*<sup>(2)</sup> - *Donatella Lasagni*<sup>(3)</sup> - *Franco Ricci*<sup>(1)</sup> - *Maurizio De Martino*<sup>(1)</sup> - *Stefano Stagi*<sup>(1)</sup>

*Università degli studi di Firenze, Dipartimento di Scienze della Salute, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Unità di genetica Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup> - *Pediatria Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze, Italia*<sup>(3)</sup>

Presentiamo il caso di Andrea che all'età di 6 anni viene ricoverato per ematoidrosi, disturbo della coordinazione della mano destra e macchie purpuriche a livello del tronco e volto. Agli esami diagnostici preliminari tra cui esami generali e della coagulazione, TC e RMN cranio encefalo non sono emersi elementi patologici. Per il peggioramento del quadro con insorgenza di ripetuti sanguinamenti da naso, bocca, orecchio, occhio e pene e per dolori addominali con vomito il bimbo è stato sottoposto a terapia steroidea nel sospetto di porpora di Schonlein Henoch. Per il miglioramento del quadro clinico Andrea è stato dimesso con l'indicazione a ridurre la terapia steroidea fino alla sospensione. Dalla dimissione il ragazzo ha presentato astenia ingravescente con significativo impaccio motorio e del linguaggio e insorgenza di aspetto tipico cushingoide. Durante il nuovo ricovero viene esclusa la porpora di Schonlein Henoch ed emergono reperti tipici di miopatia da glucocorticoidi, in presenza di facies cushingoide (sovrappeso con distribuzione tronculare del tessuto adiposo, strie rubre, gibbo, ipetricosi diffusa) ed elevati valori di emoglobina glicata sebbene non diagnostici per diabete. Gli esami strumentali eseguiti mostrano una riduzione del trofismo muscolare; nella norma appare la TC addome e la RMN total body eccetto il rilievo di infarto osseo della testa del femore. Dagli esami ematici si evince riscontro di valori indosabili o francamente bassi di cortisolo plasmatico, cortisolo libero urinario ed ACTH.

Il quadro clinico depone per una sindrome di Cushing, ma i rilievi laboratoristici indicano una pressoché totale inibizione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene. Nell'ipotesi di somministrazione esogena di glucocorticoidi, dopo aver videoregistrato e parlato varie volte con i genitori per essere certi che questo non fosse avvenuto, sono stati ripetutamente dosati a distanza di mesi i metaboliti urinari e plasmatici dei principali glucocorticoidi in commercio che sono risultati sempre negativi. Il whole exome sequencing ha escluso mutazioni del gene codificante il recettore dei glucocorticoidi.

L'ipotesi più probabile sembra quindi quella di una sindrome da ipersensibilità ai glucocorticoidi di cui sono descritti aneddotici case reports. Stiamo eseguendo lo studio di funzione del recettore per confermare la nostra ipotesi ed ipotizzare un piano terapeutico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 233 - LINFOCITI CD3+CD56+: UN NUOVO SUBSET DI CELLULE REGOLATORIE COINVOLTE NELLA PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1?

*Valentina Fattorusso*<sup>(1)</sup> - *Enza Mozzillo*<sup>(1)</sup> - *Alberto Casertano*<sup>(1)</sup> - *Irene Cuccurullo*<sup>(1)</sup> - *Sara Bruzzaniti*<sup>(2)</sup>  
*Marianna Santopaolo*<sup>(3)</sup> - *Salvatore De Simone*<sup>(2)</sup> - *Giuseppe Matarese*<sup>(3)</sup> - *Mario Galgani*<sup>(2)</sup> - *Adriana Franzese*<sup>(1)</sup>

*Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università, Napoli,*<sup>(1)</sup> - *Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli,*<sup>(2)</sup> - *Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli,*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Il ruolo dei linfociti T con funzione regolatoria nella patogenesi delle malattie autoimmuni è ormai ampiamente dimostrato. Negli ultimi anni, è stata segnalata nel sangue periferico la presenza di una popolazione linfocitaria che esprime i marcatori CD3 e CD56, che identificano rispettivamente i linfociti T e le cellule natural killer. Scopo del nostro studio è quello di valutare il possibile ruolo regolatorio dei linfociti CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> e il loro coinvolgimento nella patogenesi del diabete di tipo 1 (DM1).

### METODI

Sono stati arruolati nello studio:

180 soggetti affetti da DM1 afferenti al Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Università di Napoli "Federico II" tra Settembre 2010 e Dicembre 2016, età media 13±4.1, 94 maschi

80 controlli sani di età e sesso paragonabili a quelli dei soggetti affetti

Tutti i soggetti hanno praticato prelievo ematico al fine di quantificare i linfociti CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. In particolare, la percentuale ed il numero assoluto di cellule sono stati analizzati mediante citometria a flusso, nel sangue periferico di tutti i soggetti. Inoltre, linfociti CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> sono stati ottenuti da sangue di donatori sani e separati mediante Cell Sorting. Le cellule isolate sono state analizzate per le loro funzioni regolatorie.

### RISULTATI

I linfociti CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> rappresentano un subset distinto di linfociti T che non esprimono i marcatori comuni alle altre cellule T regolatorie. I nostri dati mostrano che i linfociti CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> inibiscono la citotossicità e la produzione di Interferone-gamma dei linfociti T CD8<sup>+</sup> isolati da donatori sani. È stato, inoltre, osservato che per questa funzione le cellule CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> richiedono il contatto cellula-cellula e che la loro attività soppressoria è indipendente dall'apoptosi. Infine, l'analisi citofluorimetrica ha evidenziato che la percentuale ed il numero assoluto di queste cellule sono significativamente ridotti nei soggetti con DM1 rispetto ai controlli sani.

### CONCLUSIONI

I nostri dati suggeriscono delle proprietà immunoregolatorie di questa nuova popolazione linfocitaria. In particolare, la riduzione del numero delle cellule CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> osservata nei bambini affetti potrebbe essere alla base della disregolazione funzionale dei linfociti T CD8<sup>+</sup> tipica del DM1.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 234 - CASO CLINICO: PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE IN PAZIENTE CON LEUCODISTROFIA METACROMATICA

*Gilda Belli<sup>(1)</sup> - Stefano Stagi<sup>(1)</sup> - Mario Mascalchi<sup>(2)</sup> - Chiara Maggioli<sup>(1)</sup> - Maurizio De Martino<sup>(1)</sup>*

*Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, Firenze, Italia<sup>(1)</sup>*

*Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia<sup>(2)</sup>*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

L.M. è giunta alla nostra attenzione a 4 anni e 10 mesi per comparsa di telarca e pubarca da alcuni mesi. La bambina era affetta da leucodistrofia metacromatica ad esordio tardo infantile, malattia neurodegenerativa causata da una mutazione dell'enzima arisulfatasi A, determinante l'accumulo di solfatidi nel sistema nervoso, centrale e periferico.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Pubertà precoce di origine centrale idiopatica? Pubertà precoce centrale su base organica? Pubarca e telarca prematuri semplici? Pubertà precoce gonadotropino indipendente?

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Nel sospetto di pubertà precoce, abbiamo eseguito un'ecografia pelvica, che ha mostrato ovaie di volume prepubere e utero tubulare, senza differenziazione corpo fundica e rima endometriale, ma con diametro longitudinale aumentato (42 mm); lo studio ecografico dell'addome non ha mostrato tumefazioni ecograficamente percepibili delle ghiandole surrenaliche. Abbiamo pertanto effettuato test di stimolo con Gn-RH, con riscontro di un picco di LH di tipo pubere (12,9 mUI/ml) che, associato ad un aumento del 17 $\beta$ -estradiolo (58,6 pg/ml), ha confermato l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e la diagnosi di pubertà precoce gonadotropino dipendente. I valori di DHEAS erano normali, mentre il 17(OH)Progesterone era moderatamente aumentato (5,8 nmol/L). L'ACTH test è risultato nella norma. L'età ossea, calcolata secondo il metodo di Greulich e Pyle, è risultata pressoché sovrapponibile alla cronologica. Alla RMN cranioencefalo con mezzo di contrasto è emersa soltanto un'ipoplasia ipofisaria, in assenza di alterazioni morfologiche o contrastografiche dell'ipofisi, ed in presenza, invece, di alterazioni tipiche della leucodistrofia metacromatica: diffusa alterazione di segnale della sostanza bianca, marcata atrofia encefalica, anomalie metaboliche allo studio spettroscopico.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Posta diagnosi di pubertà precoce centrale idiopatica, è stata intrapresa terapia con analoghi del Gn-RH. Nel follow up si è documentata una buona risposta al trattamento, in assenza di effetti collaterali significativi. Secondo le nostre conoscenze, questo è l'unico caso descritto di pubertà precoce associata a leucodistrofia metacromatica; nonostante la rarità e l'attuale basso tasso di sopravvivenza di questa patologia, è interessante perché sottolinea l'importanza di considerare sempre l'opportunità di una pubertà precoce nei pazienti con malattie neurometaboliche.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 235 - CASO CLINICO: SINDROME DA MICRODELEZIONE 2Q32.1

*Pietro Marchese - Mariafrancesca Casella - Elisabetta Maria Bellino - Nina Tyutyusheva - Nicolò Miggiano  
Enrico Franchetti - Silvano Bertelloni - Giovanni Federico*

*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale S. Chiara, Università di Pisa, PISA, Italia*

A.M. (5,6 anni) giunge presso l'ambulatorio di endocrinologia pediatrica per bassa statura. Anamnesi fisiologica e patologica silenti; dal punto di vista familiare madre è stata trattata con ormone della crescita (GH) ma non sono disponibili i risultati dei test di stimolo. Alla visita: altezza al 10° centile (-1,3SDS), peso <3° centile (standard Tanner-Whitehouse 1976), SPAN/h 0.92 (nella norma), età ossea 2 anni < età cronologica. Pertanto non sono stati eseguiti ulteriori accertamenti, in merito alla secrezione del GH. La bambina presenta un ritardo mentale lieve-moderato e dismorfismi facciali: rime palpebrali oblique verso il basso, anisoftalmia, esotropia dell'occhio destro, micrognatia, malocclusione, palato ogivale, labbra sottili, fronte ampia e prominente, impianto basso dei padiglioni auricolari in assenza di evidenti dismorfismi scheletrici agli arti; cute pallida e sottile; sinechie vaginali.

Dismorfismi simili sono presenti anche nella madre. Il *CGH-Array* della bambina mette in evidenza una microdelezione in eterozigosi di circa 566Kb in 2q32.1, coinvolgente parzialmente i geni PDE1A e DNAJC10. Il primo, codificante per una fosfodiesterasi calcio/calmodulina dipendente, implicato nel rimodellamento cardiaco, il secondo, codificante per una Hsp40 implicata nel controllo post-traduzionale delle *misfolded proteins*. Nei genitori sono in corso accertamenti genetici. Il fenotipo di A.M. mostra analogie con quelli di altri pazienti descritti in letteratura con mutazioni localizzate nel medesimo locus genico (circa 25 casi). In tali pazienti sono state riportate anomalie cardiache (DIV, DIA, sovraccarico ventricolare destro, ipertensione polmonare), anomalie strutturali e funzionali encefaliche (microcefalia, anomalie del corpo calloso, disturbi neuropsichiatrici), anomalie oculari (anisoftalmia, come in A.M., coloboma, dacriocistiti) e disordini del tessuto connettivo (iperlassità legamentosa e aneurismi).

Concludendo, in nostro caso sottolinea l'importanza dell'analisi genetica in bambini con sindromi dismorfiche per una migliore definizione clinica della patologia, al fine di impostare precocemente il corretto percorso diagnostico-terapeutico, il follow-up clinico ed il *counseling* genetico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 236 - SVILUPPO PUBERALE IN PAZIENTI AFFETTI DA RASOPATIA

*Federica Tamburrino - Francesca Stefanelli - Mariaelena Presicce - Giulio Maltoni - Annamaria Perri - Emanuela Scarano  
Laura Mazzanti*

*U.O. di Pediatria, Programma di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia*

### OBIETTIVI

Nella nostra coorte di 104 pazienti affetti da RASopatia con diagnosi molecolare confermata, abbiamo potuto analizzare l'andamento puberale in 33 soggetti, valutandone l'influenza sull'andamento accrescitivo.

### METODI

104 pazienti con segni clinici riferibili a RASopatia sono stati sottoposti a studio molecolare dei geni del pathway RAS-MAPKinasi e a valutazioni auxo-antropometriche semestrali, comparate con standard di crescita per popolazione generale italiana e per condizione. Età ossea rilevata annualmente. In epoca peri-puberale sono state analizzate funzionalità ipotalamo-ipofisi-gonadi ed è stata eseguita ecografica pelvica nelle femmine. Pazienti con parametri accrescitivi conformi alla nota AIFA 39 sono stati sottoposti a studio secrezione GH e nei 25 soggetti deficitari è stata intrapresa terapia sostitutiva (dose 0.035 mg/Kg/die). Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando Stata 13.1.

### RISULTATI

In 33 soggetti, GH trattati e non, è stato analizzato lo sviluppo puberale. I primi segni di sviluppo puberale (telarca nelle femmine e aumento volume testicolare nei maschi) sono stati osservati ad un'età media di  $11.8 \pm 1.9$  anni nelle femmine e  $12.1 \pm 1.3$  anni nei maschi, con un ritardo nell'avvio di circa 6 mesi rispetto alla popolazione generale. L'analisi dell'andamento accrescitivo puberale ha mostrato un ridotto picco ( $6.2 \pm 1.5$  cm/anno nelle femmine e  $6.8$  cm/anno nei maschi) di durata pari a  $5.3 \pm 1.1$  anni nelle femmine e  $4.7 \pm 0.6$  anni nei maschi. Il menarca è comparso ad un'età media di  $14.3 \pm 1.9$  anni.

### CONCLUSIONI

Nella nostra popolazione di pazienti affetti da RASopatia il timing puberale, smorzato e lievemente ritardato, può aver influenzato negativamente lo scatto accrescitivo. La prospettiva sarà quella di analizzarne l'effetto sulla statura finale. Ulteriori studi saranno necessari per comprendere l'interazione tra la cascata RAS-MAPK e il segnale GH/IGF e l'influenza dell'andamento puberale in questo gruppo di pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 237 - LATTANTE CON IPOCALCEMIA: L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE

*Irene Olivieri - Annalisa Gallizia - Paola Diana - Flavia Napoli - Gianluca Dell'orso - Annalisa Calcagno - Anna Maria Elsa Allegri - Mohamad Maghnie - Natascia Di Iorgi*

*Istituto Giannina Gaslini, Istituto Giannina Gaslini/Università di Genova/Dipartimento di Endocrinologia Pediatrica, Genova, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Femmina, 7/12, scarso accrescimento staturale, note dismorfiche, ipocalcemia. Genitori non consanguinei, anamnesi familiare e fisiologica mute. Scarso accrescimento in lunghezza dai 3/12. A 4/12 riscontro occasionale di ipocalcemia asintomatica (Ca 7.6mg/dl [8.3-10.5]), con PTH 6pg/ml [16-87], P 6.8mg/dl [2.5-6.5], Mg 1.4mg/dl [>1.5]. Avviata supplementazione con calcio gluconato (188 mg/die) poi sostituito da calcio carbonato 1000 mg/die e colecalciferolo (COL) 2000UI/die con normalizzazione della calcemia. A 4/12 riscontro RX di ipocalcificazione a livello delle anche e riduzione dello spazio midollare femorale. A 7/12, nonostante integrazione con COL 2000UI/die, comparsa di convulsioni ipocalcemiche subentranti (Ca totale 6.5mg/dl) necessitanti più boli di calcio gluconato (6ml), midazolam ev e dintoina, senza normalizzazione del Ca<sup>++</sup> (0.85 mmol/l [1.1-1.4]). Dimessa con calcio gluconato 10% 376 mg/die, COL 1250UI/die.

### ESAME OBIETTIVO

Lunghezza 2°-5° centile con decanalizzazione (precedente 25° centile), PC 10°-25° centile, macrocrania relativa (50° centile sec. CDC 2009), TG a +0.5 SDS, fronte bombata, fontanella anteriore (FA) 4x4cm, microftalmia.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Ipoparatiroidismo sindromico/congenito/secondario a ipomagnesemia.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO, DIAGNOSI E TERAPIA

Ca<sup>++</sup> 1.02 mmol/l, Ca-totale 4, 23mEq/L [4,05-5,20], P 7,88mg/dL [2,50-7,00], Mg 1,39mg/dL [1,70-2,55], PTH 9pg/mL [16-87], GOT 86U/L [<35], GPT 77U/L [<35], GGT 123U/L [8-2], Hbg 8,0g/dL [11,0-13,0], MCV 77,0fL [77,0-101,0]. L'Rx femore confermava riduzione del canale endomidollare, si riscontrava ipermetropia severa con fundus OO normale. Si incrementava calcio gluconato (os) a 65mg/kg/die (poi 34.4mg/kg/die) e si sostituiva COL con calcitriolo 0.25mcg/die con normalizzazione del Ca<sup>++</sup>. Avviato magnesio solfato 10% a 9 ml/die (1.32 ml/kg in 3/die, os) senza normalizzazione del Mg. Riscontro di mutazione autosomica dominante del gene FAM111A compatibile con Sindrome di Kenny Caffey di Tipo 2, mai descritta in letteratura.

### FOLLOW-UP

Ipoparatiroidismo con ipocalcemia stabilizzata a dosi ridotte di calcio gluconato fino a sospensione, normalizzazione della fosforemia, ipomagnesemia responsiva solo a supplementazione di 26ml/die (2.3ml/kg/die), anemia ipocromica persistente, ipertransaminasemia autorisoltasi. A 3 anni e 3/12: normale sviluppo psicomotorio, statura e PC <3° centile, macrocrania relativa (25-50° centile), FA 2x2cm. Per peggioramento dell'ipermetropia eseguiva RM encefalo con riscontro di piccolo meningoencefalocele del tetto orbitario di destra (6 mm) sottoposto a riparazione chirurgica.

### TAKE HOME MESSAGE

La Sindrome di Kenny-Caffey di tipo 1 differisce dalla tipo 2 (più rara) per maggior ritardo di crescita, ritardo mentale, microcefalia e deficit immunologici. In letteratura è riportato un caso associato a sordità neurosensoriale; non riportati altri casi di meningoencefalocele.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 238- PROGRAMMADI SCREENING CENTRALIZZATO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO IN PUGLIA: ANALISI DEI PRIMI 6 MESI DI ATTIVITÀ

Anna Sallustio <sup>(1)</sup> - Tania Lorè <sup>(1)</sup> - Maurizio Delvecchio <sup>(2)</sup> - Paola Giordano <sup>(2)</sup> - Elio Armenise <sup>(1)</sup> - Simonetta Simonetti <sup>(1)</sup>

UO Patologia Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, <sup>(1)</sup> - UO "B. Trambusti", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

L'incidenza di Ipotiroidismo Congenito (IC) in Puglia, stimata nel triennio 2000-2003 solo su tre province, è di circa 1:2300 nati (dati RNIC). Dal 01/09/2016 l'U.O. Patologia Clinica dell'Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII (Policlinico Bari) è istituita come unico Centro di Riferimento Regionale per gli Screening obbligatori. Scopo dello studio è valutare nei primi 6 mesi di attività l'incidenza dell'IC e gli indicatori di processo dello screening stesso.

### METODI

Dal 01/09/2016 al 28/02/2017 sono stati screenati 15335 neonati con dried blood spot (DBS; cut-off di richiamo  $\geq 6.5$  mcU/ml). Nei casi indicati dalla letteratura e da nostre linee guida interne, un ulteriore DBS è stato eseguito a 15 e 30 gg ("protocollo speciale"). Il bTSH (whole blood TSH) è stato determinato con metodo fluoroimmuno metrico (GSP PerkinElmer). Nei neonati con bTSH  $> 20$  mcU/ml è stata intrapresa terapia con levotiroxina.

### RISULTATI

Per 2156 neonati (14%) è stato necessario eseguire almeno un 2° DBS. Ventidue neonati hanno iniziato terapia, 18 diagnosticati su DBS delle 48-72 ore dalla nascita e 4 con "protocollo speciale". Due dei 18 presentavano TSH  $\leq 7$  mcU/ml. L'incidenza è stata di 1:700, di gran lunga superiore ai dati in letteratura. Il TSH in terza giornata era  $3.1 \pm 5.7$  (range 0.1-266.4) mcU/ml. L'età a inizio trattamento è stata  $8.8 \pm 0.9$  gg di vita.

### CONCLUSIONI

L'IC è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva con incidenza in aumento in tutto il mondo. Seppur stimata in un breve periodo, in Puglia sembra in netto aumento rispetto al passato. I motivi di tale incremento sono molteplici e, almeno in parte, riflettono differenze etniche, apporto iodico, variazioni di cut-off, fattori ambientali. Il cambiamento di incidenza suggerisce di condurre studi a lungo termine, già in atto, per meglio descrivere il fenomeno. Un'analisi aggiornata dei dati ha inoltre messo in evidenza come l'età media alla diagnosi presa in carico si sia ridotta nel corso degli anni e la revisione del cut-off abbia consentito diagnosi che sarebbero altrimenti sfuggite. Tutto ciò suggerisce che la revisione del programma di screening ha consentito una più precoce identificazione delle alterazioni congenite della funzionalità tiroidea neonatale con conseguente anticipazione dell'intervento terapeutico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 239 UTILIZZO DEL TSH DA SCREENING NEONATALE PER VALUTARE LA CONDIZIONE DI IODOPROFILASSI IN PUGLIA: ANALISI PRELIMINARE DEI DATI

Anna Sallustio <sup>(1)</sup> - Tania Lorè <sup>(1)</sup> - Maurizio Delvecchio <sup>(2)</sup> - Paola Giordano <sup>(2)</sup> - Elio Armenise <sup>(1)</sup> - Simonetta Simonetti <sup>(1)</sup>

UO Patologia Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari <sup>(1)</sup> - UO "B. Trambusti", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La carenza iodica e i disordini che ne derivano, noti come *Iodine Deficiency Disorders* (IDD), svolgono un ruolo importante nella eziopatogenesi delle tireopatie. Il TSH da screening neonatale è un indice utile per il monitoraggio della iodoprofilassi. Abbiamo valutato la condizione di iodocarenza in 5 macroaree provinciali (Lecce, Brindisi, Taranto, Bari-BT, Foggia) mediante TSH da screening neonatale.

### METODI

Criteri di inclusione: nati dal 01/09/2016 al 10/04/2017, peso neonatale 2500-4500 grammi, TSH da cartoncino fra 48 e 72 ore di vita. Campione: 12299 neonati (6261 M, 5897 F), di cui Lecce 2416, Brindisi 1193, Taranto 1718, Bari-BT 5121, Foggia 1760. Per 2883 neonati erano disponibili informazioni sulla presenza/assenza di tireopatia materna (tiroidite o ipotiroidismo). Abbiamo calcolato la prevalenza di neonati con TSH >5  $\mu$ U/ml (indice consigliato dall'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia - OSNAMI) per macroarea.

### RISULTATI

La prevalenza di TSH >5  $\mu$ U/ml è maggiore per Brindisi (17.8%), Bari-BT (17.2%) e Lecce (15.4%), seguite da Taranto (12.6%;  $p < 0.01$  rispetto alle precedenti 3) e Foggia (6.7%;  $p < 0.001$  rispetto alle altre 4). Il valore assoluto di TSH è risultato inferiore nell'area di Foggia ( $2.3 \pm 6.3$   $\mu$ U/ml) rispetto a Bari-BT ( $3.1 \pm 4.6$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ ), Lecce ( $2.9 \pm 3.8$   $\mu$ U/ml,  $p = 0.001$ ), Brindisi ( $3.2 \pm 3.6$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ ) e Taranto ( $2.9 \pm 6.4$   $\mu$ U/ml,  $p = 0.013$ ). Il TSH è risultato maggiore (non significativamente) nei 528 nati da madre con rispetto ai 2355 nati da madre senza tireopatia ( $3.3 \pm 6.7$  vs  $3.0 \pm 2.6$   $\mu$ U/ml,  $p = 0.082$ ).

### CONCLUSIONI

Uno degli obiettivi della iodoprofilassi proposto dall'OSNAMI è che la prevalenza di TSH >5  $\mu$ U/ml sia <3%. Questi dati mostrano che la zona di Foggia è quella più vicina a questo obiettivo, ma che le altre 4 sono lontane da questo target. Precedenti dati epidemiologici ottenuti dal dosaggio della ioduria indicavano una percentuale di iodocarenza in Puglia del 48%, decisamente alta. I nostri dati confermano indirettamente la condizione di iodocarenza in regione, suggerendo che nella zona di Foggia la iodoprofilassi è più efficace. La disponibilità di dati sulla vendita di sale iodato e di altri indici proposti dall'ONASMI consentirebbe di analizzare meglio questo fenomeno e di individuare eventuali strategie preventive adeguate.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 242 - IL TEST AL GLUCAGONE IN SOGGETTI CON PREGRESSO GHD IN ETÀ PEDIATRICA (COGHD): È UN TEST ALTERNATIVO ALL'IPOGLICEMIA INSULINICA (ITT) IN ETÀ DI TRANSIZIONE?

*Nadia Fratangeli - Annalisa Gallizia - Paola Diana - Flavia Napoli - Anna Allegri - Annalisa Calcagno - Natascia Di Iorgi Mohamad Maghnie*

*IRCC G. Gaslini, Clinica Pediatrica, Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Endocrinologia Clinica e Sperimentale Centro Regionale di Auxologia ed Endocrinologia Pediatrica, Genova, Italia*

### OBIETTIVO

Confrontare la risposta di GH dopo ITT (gold-standard) e glucagone (GST) in pazienti con COGHD al raggiungimento della statura definitiva.

### METODI

Quaranta pazienti (14F, 26M) affetti da COGHD, n=20 "GHD idiopatici-GHDI" e n= 20 "GHD secondari-GHDS" a tumori cerebrali (n=6 medulloblastoma, n=4 craniofaringioma, n=3 germinoma, n=2 glioma chiasmatico, n=5 altro) sono stati rivalutati ad un'età media di 17.4±2,09 SD per misure antropometriche (altezza, BMI) e secrezione di GH mediante ITT, GST (ng/ml) e dosaggio di IGF-1 (ng/ml, SDS).

### RISULTATI

Soggetti con GHDS presentavano un BMI SDS 1,44±0,94 SD (-0,4÷3,1) significativamente più alto rispetto ai GHDI (-0,02±1,23SD; -2,6÷2,4) (P <0.0001), a parità di età e statura definitiva raggiunta. Mostravano inoltre, picchi di GH significativamente più bassi, sia dopo ITT (4,6±9,26 SD vs 19,09± 12,31SD ng/ml) che dopo GST (3,05±5,84 SD vs 14,56±6,96 SD ng/ml) e valori di IGF-1 inferiori (189,5 vs 371,3 ng/ml; -2,27 vs -0,16 SDS). I picchi di GH dopo ITT e GST correlavano fortemente e moderatamente rispettivamente nei GHDI e nei GHDS. In tabella 1 sono rappresentate le correlazioni tra picco di GH dopo ITT o picco di GH dopo GST e valori di IGF-1 e BMI SDS. Tali relazioni risultavano significative solo nei GHDS. All'analisi di regressione multipla, il picco di GH dopo ITT risultava significativamente predittivo del picco di GH al GST (GHDS  $\beta$  0.599, P<0.0001; GHDI  $\beta$  0.357, P=0.01), dopo correzione per IGF-1 SDS e BMI SDS (R<sup>2</sup> 0.975 nei GHDS vs 0.284 nei GHDI). Saranno analizzati sensibilità e specificità del miglior cut-off di GH dopo GST discriminante tra GHD permanente e transitorio.

### CONCLUSIONI

I nostri dati preliminari suggeriscono che il picco di GH al glucagone correla con il picco di GH dopo ITT durante la fase di transizione sia in soggetti con GHDS che in soggetti con GHDI, ma con i valori di IGF-1 solo in soggetti con GHDS; un elevato BMI risulta negativamente associato alla risposta secretoria del GH sia dopo ITT che dopo GST solo in soggetti con difetto secondario.

Vedi la tabella 1 nella pagina successiva

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## segue 242 - IL TEST AL GLUCAGONE IN SOGGETTI CON PREGRESSO GHD IN ETÀ PEDIATRICA (COGHD): È UN TEST ALTERNATIVO ALL'IPOGLICEMIA INSULINICA (ITT) IN ETÀ DI TRANSIZIONE?

Tabella1. Correlazioni tra picco di GH dopo ITT, picco di GH dopo GST e IGF-1, IGF-1 SDS e BMI SDS.

	SECONDARI (n= 20)	IDIOPATICI (n= 20)	SECONDARI (n= 20)	IDIOPATICI (n= 20)
<b>Picco GH dopo ITT</b>				
<b>Picco GH dopo GST</b>	<b>0,988</b>	0,625	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,002</b>
<b>IGF-1 SDS</b>	<b>0,471</b>	0,081	<b>0,035</b>	0,752
<b>IGF-1</b>	<b>0,558</b>	0,014	<b>0,009</b>	0,958
<b>BMI SDS</b>	<b>-0,424</b>	0,127	<b>0,06</b>	0,609
<b>Picco GH dopo GST</b>				
<b>IGF-1 SDS</b>	<b>0,492</b>	0,134	<b>0,03</b>	0,600
<b>IGF-1</b>	<b>0,60</b>	-0,09	<b>0,004</b>	0,725
<b>BMI SDS</b>	<b>-0,457</b>	0,055	<b>0,04</b>	0,827

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 243 - VALUTAZIONE DEI PRODOTTI AVANZATI DI GLICAZIONE CUTANEI (AGEC) IN ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE TIPO 1 (DM1) E DA OBESITÀ SEVERA

*Stefano Zucchini*<sup>(1)</sup> - *Maximiliano Zioutas*<sup>(1)</sup> - *Viola Trevisani*<sup>(1)</sup> - *Giulio Maltoni*<sup>(1)</sup> - *Laura Mazzanti*<sup>(2)</sup> - *Andrea Pession*<sup>(2)</sup>

*Programma di Endocrinologia, UO di Pediatria, AOU di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna,*<sup>(1)</sup> - *UO di Pediatria Pession, AOU di Bologna/Università di Bologna, Bologna,*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Gli AGE sono considerati i principali responsabili delle complicanze vascolari nei soggetti con DM1. La valutazione cutanea con autofluorescenza degli AGE è un mezzo riproducibile e non invasivo per misurare il livello degli AGE, mostrando una significativa predittività di morte cardiovascolare negli studi condotti negli adulti. Anche i soggetti con obesità severa sono notoriamente a rischio di patologia cardiovascolare. Obiettivo dello studio è la valutazione dei livelli degli AGEc in un gruppo di adolescenti con DM1 con diversa durata di malattia. Secondariamente il confronto del livello degli AGEc tra soggetti con DM1 e obesità severa.

### METODI

Valutazione cross-sectional degli AGEc (AGEreader, DiagnOptics Technologies) in 80 soggetti con DM1 di età 10-23 aa con almeno 3 aa di malattia in pubertà (durata diabete  $10.5 \pm 4$  aa) e correlazione del risultato con controllo metabolico (ultima HbA1c  $8.1\% \pm 1.5$ , media 3-5 aa  $8\% \pm 0.9$ ) e fattori di rischio cardiovascolare. Il sottogruppo di età 10-17 aa (n.46) è stato confrontato con 24 soggetti di pari età affetti da obesità severa (BMI  $32.3 \pm 3.5$ ) senza DM2.

### RISULTATI

Nell'intero gruppo di soggetti con DM1 gli AGEc correlavano con l'ultima HbA1c, la media degli ultimi anni, l'età e la durata di malattia. Nella regressione multipla rimaneva correlazione con età ( $p=0.0004$ ) e HbA1c media ( $p=0.001$ ). Gli AGEc risultavano più elevati nei soggetti con DM1 vs obesi ( $1.3 \pm 0.3$  vs  $1.0 \pm 0.3$ ,  $p=0.0001$ ). Negli obesi l'unica correlazione era con l'età ( $p=0.02$ ), mentre non vi erano correlazioni con BMI sds, rapp vita/h, assetto lipidico, rapp trigl/HDL, percentile PA. 12 soggetti (11 con DM1) presentavano valori di AGEc > 90° centile (1.8 corrispondente al valore medio per 40 aa di età): 10/11 con DM1 avevano una HbA1c media ultimi anni > 8%, 10/11 un'età > 18 aa, 8/11 una durata malattia > 10 aa.

### CONCLUSIONI

Il livello degli AGE cutanei in una popolazione di adolescenti e giovani adulti con DM1 sembra ben rappresentare il controllo metabolico medio della malattia. La maggior parte dei soggetti con valori elevati è caratterizzato da un cattivo controllo metabolico e/o lunga durata di malattia. In un gruppo di adolescenti con obesità severa la valutazione degli AGEc non sembra in grado di identificare i soggetti con maggior rischio cardiovascolare.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 244 - IPERCALCEMIA SEVERA NEONATALE: RARA E DI DIFFICILE GESTIONE

*Sara Notarnicola*<sup>(1)</sup> - *Paola Diana*<sup>(1)</sup> - *Enrica Bertelli*<sup>(1)</sup> - *Flavia Napoli*<sup>(2)</sup> - *Nicola Laforgia*<sup>(3)</sup> - *Vito Guarnieri*<sup>(4)</sup>  
*Girolamo Mattioli*<sup>(5)</sup> - *Mohamad Maghnie*<sup>(1)</sup> - *Natascia Di Iorgi*<sup>(1)</sup>

*Dipartimento di Scienze Pediatriche, Generali e Specialistiche, U.O.C. Clinica Pediatrica, Centro di Endocrinologia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Università degli Studi di Genova, Dinogmi, Genova, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Scienze Pediatriche, Generali e Specialistiche, U.O.C. Clinica Pediatrica, Centro di Endocrinologia Pediatrica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia*<sup>(2)</sup> - *U.O.C. Neonatologia e T.I.N., A.O. Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, BARI, Italia*<sup>(3)</sup> - *Genetica medica, Casa sollievo della sofferenza San Giovanni rotondo, Bari, Italia*<sup>(4)</sup> - *U.O.C. Chirurgia Pediatrica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italia*<sup>(5)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Neonata, 9 giorni di vita, presentava arresto cardiaco, effettuata rianimazione cardiopolmonare con ripresa in 3' della attività cardiorespiratoria. All'ingresso in TIN parametri auxologici e vitali adeguati, ipotonia assiale, iporeattività, Ca 7.175 mmol/L (v.n. 2.2-2.70) [=14.4mEq/L, 28.7mg/dl], PTH 465pg/ml (v.n.6.5-36.8). In anamnesi genitori consanguinei (cugini di III grado), gravidanza normodecorsa EG38+4, parto eutocico, AGA, APGAR5/9, ventilata per respiro irregolare. Allattamento misto dopo 7 gg per scarso incremento ponderale.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Iperparatiroidismo primitivo neonatale grave (NSHPT, mutazione gene CASR)  
Iperparatiroidismo neonatale transitorio (madri con ipoparatiroidismo)  
S.Barrett antenatale tipo1 (mutazione gene SLC12A1, NKCC2 cotransporter)

### INDAGINI DI I E II LIVELLO DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Eseguita iperidratazione (220-260ml/kg/die) e somministrate furosemide (1.5-2 mg/kg/die), cinacalcet (0.4-4.0mg/kg/die o.s.) e acido clodronico (1mg/kg/die e.v. per 3 giorni); l'alimentazione inizialmente per via parenterale (doppia dose di P, senza Ca) è stata parzialmente sostituita con enterale per gavage con latte Milco (basso contenuto Ca). In tale prima fase i valori di calcemia e Ca<sup>++</sup> risultavano fluttuanti e resistenti a dosi incrementali di cinacalcet (Ca min-max 3,60-6,88mmol/L, Ca<sup>++</sup> min-max 2,08-3,55 mmol/L); presenti ipofosforemia (1.17mg/dl v.n.3.00-7.50), iperparatiroidismo (465-622pg/ml), progressiva iperfosfatemia (239-663UI/L v.n.72-258), ipo-normocalciuria. Nel sospetto di NSHPT eseguita analisi genetica con conferma di mutazione di splicing C.1608+1G>A-IVS5+1G>A in omozigosi nell'introne 5 del gene CASR. Eseguita paratiroidectomia parziale a 1 mese di vita (riconoscimento di 3 paratiroidi), dosaggio del PTH da vene giugulari interne che si riduceva del 75% dopo 30' e mostrava lateralizzazione (dx>sn) a 70'.

Insorgeva "Hungry bone disease" nelle prime 12h (Ca 1.75-2.45mmol/L, Ca<sup>++</sup> 0.86-1.53mmol/L, P 5.19-6.65mg/dl, Mg 1.80-2.72mg/dl, PTH 85-168pg/ml (v.n.15-65), Vitamina25OHD 6.6-26.4ng/ml (v.n.>30), TRP=88 (v.n.0.85-1.0). Somministrati colecalciferolo 1500U/die o.s., calcio gluconato (dose max 150mg/Kg/die) ed esafosfina (Ca/P=1.3-1.5) in NPT fino a sospensione a 45gg dalla paratiroidectomia; la dose di colecalciferolo veniva ridotta (1000U/die). Si evidenziavano: paralisi delle corde vocali e difficoltà di suzione per 7 giorni; osteopenia (già presente alla radiografia eseguita a 23 gg di vita); dubbio rimaneggiamento osseo post-frattura all'omero dx e "doppio binario" a omero, radio e ulna (1.5 -2.5 mesi di vita).

Effettuava logopedia con ripresa della suzione e alimentazione con latte di formula (Ca/P=1.5). Si dimetteva con valori di calcemia normalizzati (2,55mmol/L), peso<2°centile, lunghezza 10°centile, circonferenza cranica 10°centile (CDC2009).

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 245- DIABETE MONOGENICO NELL'ETÀ PEDIATRICA: NUOVO APPROCCIO CLINICO-MOLECOLARE PER UNA DIAGNOSI ACCURATA

*Giulio Maltoni*<sup>(1)</sup> - *Raffaella Minardi*<sup>(2)</sup> - *Carlotta Cristalli*<sup>(2)</sup> - *Stefano Zucchini*<sup>(1)</sup> - *Laura Mazzanti*<sup>(1)</sup> - *Vilma Mantovani*<sup>(2)</sup>

*Programma Endocrinologia, UO Pediatria, AOU di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia*<sup>(1)</sup> - *Centro Ricerca Biomedica Applicata - CRBA,, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia*<sup>(2)</sup>

Si ritiene che la prevalenza del MODY sia sottostimata, a causa della vasta gamma di eziologie e di quadri clinici con cui si può manifestare. La maggior parte dei pazienti viene identificata come MODY X (negativi all'indagine per i più comuni tipi di MODY) ed erroneamente diagnosticata come diabete 1 o 2.

### OBIETTIVI

Utilizzare la metodica più rapida ed economica di Next Generation Sequencing (NGS) per studiare casi MODY X e casi etichettati come diabete 1 o 2 che presentavano però caratteristiche atipiche (assente/a basso titolo autoimmunità, basso fabbisogno insulinico, spiccata familiarità, assenza di sovrappeso) in un campione di pazienti seguiti dal nostro Centro di Diabetologia Pediatrica.

### METODI

È stato preparato un pannello con 15 geni notoriamente associati alle forme genetiche di diabete per il test di NGS.

### RISULTATI

Sono stati esaminati con NGS 9 casi di MODY X su una casistica di 38 soggetti con le caratteristiche di diabete monogenico e 7 casi identificati come diabete tipo 1 o 2 con caratteristiche atipiche su una popolazione di 260 pazienti con diabete. 7 mutazioni in geni per forme rare di diabete monogenico sono state trovate in 6 pazienti: 1 caso di mutazione in eterozigosi 124C>T nell'esone 2 del gene WFS1, determinante un codone di stop (non descritta in precedenza); 1 caso di eterozigosi per la mutazione di splicing 187+2T>C nel gene dell'insulina (non descritta in precedenza) (MODY 10); 1 caso di mutazione missenso 685G>A nel gene KCNJ11 già nota come patogenica (MODY 13); 1 caso di mutazione missenso 187G>A sul gene BLK, di probabile natura patogenica (MODY 11); 1 caso di eterozigosi composta per la mutazione missenso 659C>T del gene KLF11 (nota come patogenica) e missenso 1463T>C nel gene CEL (nota come patogenica) (MODY 7/8); 1 caso di mutazione missenso 146C>T nel gene GCK, nota come patogenica (MODY 2). Conclusioni: Lo sviluppo di nuovi test basati sul NGS può consentire una diagnosi molecolare a costi contenuti e tempi più brevi eseguendo l'analisi simultanea di molti geni più noti e rari correlati al diabete monogenico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 246 - MONITORAGGIO DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO CON R-HGH GRAZIE ALL'UTILIZZO DI EASYPOD: "REAL-WORLD EXPERIENCE" IN 5 CENTRI ITALIANI

*Nicola Corciulo*<sup>(1)</sup> - *Alessandra Catucci*<sup>(2)</sup> - *Dario Ingletto*<sup>(3)</sup> - *Matteo Mariano*<sup>(4)</sup> - *Sabino Pesce*<sup>(5)</sup>  
*Giuliana Marcella Cardinale*<sup>(6)</sup>

*Ospedale Sacro Cuore di Gesù, UO di Pediatria, Gallipoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedali Riuniti, Struttura complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale (U.O.C.), Foggia, Italia*<sup>(2)</sup> - *Azienda Ospedaliera "Cardinale Giovanni Panico", UO di Pediatria, Tricase, Italia*<sup>(3)</sup> - *Ospedale "Teresa Masselli Mascia", Struttura complessa di Pediatria e Neonatologia, San Severo, Italia*<sup>(4)</sup> - *Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, U.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Bari, Italia*<sup>(5)</sup> - *Ospedale F. Ferrari, UOC di Pediatria, Casarano, Italia*<sup>(6)</sup>

### OBIETTIVI

La scarsa aderenza alla terapia con r-hGH è associata a una ridotta velocità di crescita in pazienti con disordini di crescita. Pertanto, è evidente l'importanza di utilizzare un metodo obiettivo per monitorare l'aderenza alla terapia, come un dispositivo elettronico. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo per valutare l'aderenza alla terapia con r-hGH in pazienti che utilizzavano il dispositivo elettronico easypod™.

### METODI

I dati di 90 pazienti (52 maschi e 38 femmine; età media 11.9 anni), prepuberi e puberi, sono stati raccolti in cinque centri italiani (durata media del trattamento 977 giorni). I pazienti sono stati raggruppati per età: 18 pazienti con età compresa tra i 5 e i 10 anni (20%); 52 pazienti con età tra 10 e 15 anni (58%); 20 pazienti con età >15 anni (22%). Sono state valutate l'altezza SDS e la velocità di crescita media in sei mesi di trattamento. Mediante un modello di regressione lineare, è stata valutata la correlazione tra la variazione dell'altezza SDS in 6 mesi e la percentuale di aderenza al trattamento.

L'aderenza al trattamento è stata calcolata come rapporto, espresso in percentuale, tra il numero di giorni di trattamento effettuato e il numero di giorni di trattamento programmato.

Inoltre, sono state valutate: la variazione tra l'altezza all'inizio del trattamento e alla fine dello studio; la variazione del valore dell'altezza SDS; la velocità di crescita.

### RISULTATI

I dati registrati da easypod™ hanno evidenziato che l'aderenza media al trattamento è del 70% (SD ±13%). La crescita media pesata per età è stata di 28,68 cm (SD ±13,8 cm) in 977 giorni medi di trattamento programmato e la velocità di crescita ponderata in 6 mesi, per i giorni di trattamento programmati, è stata pari a 3.78 cm (SD ± 8.1). È emersa una correlazione positiva tra la percentuale di aderenza al trattamento e la variazione del valore dell'altezza SDS (coefficiente di correlazione 0.35, p<0,0006).

### CONCLUSIONI

easypod™ risulta essere uno strumento utile per identificare tempestivamente comportamenti di non-aderenza terapeutica consentendo al clinico interventi mirati a rafforzare nel paziente e nei caregivers l'importanza della terapia.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 247 - ATTIVITÀ SPORTIVA E DIABETE: L'ESPERIENZA DI DIABETE SPORT TRAINING

*Stefano Tumini*<sup>(1)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(2)</sup> - *Clara Zecchino*<sup>(3)</sup> - *Stefano Zucchini*<sup>(4)</sup> - *Riccardo Schiaffini*<sup>(5)</sup> - *Valentino Cherubini*<sup>(6)</sup>  
*Ivana Rabbone*<sup>(7)</sup> - *Andrea Scaramuzza*<sup>(8)</sup> - *Giuseppe D'annunzio*<sup>(9)</sup> - *Carlo Ripoli*<sup>(10)</sup> - *Felice Citriniti*<sup>(11)</sup>  
*Andrea Rigamonti*<sup>(12)</sup> - *Roberto Franceschi*<sup>(13)</sup> - *Enza Mozzillo*<sup>(14)</sup> - *Giuliano Valerio*<sup>(15)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(16)</sup> - *Giorgio Zanetteq*<sup>(17)</sup>  
*Vittoria Cauvin*<sup>(18)</sup> - *Pietro Buono*<sup>(19)</sup> - *Valeria Calcaterra*<sup>(20)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(9)</sup> - *Donatella Lo Presti*<sup>(21)</sup>  
*Anna Paola Frongia*<sup>(22)</sup> - *Brunella Iovane*<sup>(23)</sup> - *Massimo Cipolli*<sup>(24)</sup> - *Giovanni Lamenza*<sup>(25)</sup> - *Elisa Cappellini Calzetti*<sup>(24)</sup>  
*Claudio Maffei*<sup>(26)</sup> - *Fortunato Lombardo*<sup>(27)</sup>

*Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti, Italia*<sup>(1)</sup> - *Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Pediatria, Napoli, Italia*<sup>(2)</sup> - *Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva, Policlinico di Bari, Bari, Italia*<sup>(3)</sup> - *Clinica Pediatrica Serv. Diab. Pediatrica, Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna, Italia*<sup>(4)</sup> - *Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Diabetologia Pediatrica, Roma, Italia*<sup>(5)</sup> - *SOD Diabetologia Pediatrica, Ospedali Riuniti, Ancona, Italia*<sup>(6)</sup> - *S.S.V.D. Endocrinologia e Diabetologia, Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italia*<sup>(7)</sup> - *Azienda Ospedaliera di Cremona, Divisione Pediatrica, Cremona, Italia*<sup>(8)</sup> - *Istituto Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(9)</sup> - *Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari, Clinica Pediatrica, Cagliari, Italia*<sup>(10)</sup> - *Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Unità Operativa di Pediatria, Catanzaro, Italia*<sup>(11)</sup> - *Ospedale San Raffaele, Pediatria, Milano, Italia*<sup>(12)</sup> - *Pediatria, Ospedale S. Chiara di Trento, Trento, Italia*<sup>(13)</sup> - *AOU Federico II di Napoli, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Napoli, Italia*<sup>(14)</sup> - *Facoltà di Scienze Motorie, Università di Napoli Parthenope, Napoli, Italia*<sup>(15)</sup> - *AOU Meyer, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia Pediatrica, Firenze, Italia*<sup>(16)</sup> - *AAS5, Presidio Ospedaliero Pordenone, Pordenone, Italia*<sup>(17)</sup> - *Ospedale S. Chiara Trento, Diabetologia Pediatrica, Trento, Italia*<sup>(18)</sup> - *ASL Napoli 2 Nord, Diabetologi Pediatrica, Napoli, Italia*<sup>(19)</sup> - *Università di Pavia, Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*<sup>(20)</sup> - *AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Pediatria, Catania, Italia*<sup>(21)</sup> - *AO Brotzu, S. C. Pediatria, Cagliari, Italia*<sup>(22)</sup> - *AOU Parma, Pediatria, Parma, Italia*<sup>(23)</sup> - *AGDItalia, Diabete Sport Training, Parma, Italia*<sup>(24)</sup> - *AOU Parma, Diabete Sport Training, Parma, Italia*<sup>(25)</sup> - *AOU-Università di Verona, UOC Diabetologia Nutrizione e Obesità in età Evolutiva, Verona, Italia*<sup>(26)</sup> - *AOU Martino, Clinica Pediatrica, Messina, Italia*<sup>(27)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare l'associazione esistente tra controllo metabolico e attività sportiva in un campione di bambini/adolescenti con diabete di tipo 1 che hanno partecipato a "Diabete Sport Training", iniziativa che ha coinvolto oltre 1.000 bambini, adolescenti e giovani adulti (età: 6-26 anni) in tutt'Italia, durante 8 campi scuola organizzati da AGDItalia negli anni 2013-2014.

### METODI

Sono stati raccolti tramite apposita scheda: dati anagrafici (età, esordio, durata), ore e tipi di sport praticati, capacità di misurare la glicemia, somministrarsi l'insulina, utilizzare il calcolo dei carboidrati, peso, altezza, 2 più recenti valori di HbA1c e rispettive date di esecuzione, tipo di terapia (MDI, CSII).

### RISULTATI

518 soggetti in età pediatrica (F/M 242/276), età 12,45±3,03 aa (range: 6-18 aa), durata di diabete 5,2±3,7 aa. Il 31,2% in trattamento con CSII, il 37,8% presentava l'HbA1c < 7,5% (media: 7,7±1,3%). Ore di attività sportiva extrascolastica: 2,2±2,1/settimana. Il 74% dei soggetti praticava attività sportiva extrascolastica. Il 32% dei pazienti utilizzava il rapporto insulina/CHO. I pazienti che praticavano sport avevano livelli di HbA1c più bassi (7,7±1,1 vs 7,9±1,6; p<0,02). I pazienti a target per l'HbA1c praticavano più frequentemente attività sportiva ( $\chi^2$ ; p<0,0001). Analisi multivariata: valori di HbA1c a target risultavano significativamente (p<0,02) associati alla latenza di esecuzione dell'HbA1c e all'utilizzo del calcolo dei carboidrati (variabili dipendenti: ore di sport, terapia; MDI/CSII, calcolo dei carboidrati e latenza di esecuzione della penultima HbA1c).

### CONCLUSIONI

L'attività sportiva nel contesto di un approccio strutturato alla cura del diabete è associata a migliori livelli di HbA1c. I pazienti che associano alla pratica dello sport controlli clinici nei tempi raccomandati e una stima appropriata della dose di insulina hanno maggiori probabilità di raggiungere il target per l'HbA1c.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 248 - UTILIZZO DEL FLASH GLUCOSE MONITORING IN ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 1 NON COMPLIANTI AL MONITORAGGIO GLICEMICO CAPILLARE

*Eva Tirelli - Giulio Frontino - Valeria Favalli - Clara Bonura - Raffaella Di Tonno - Andrea Rigamonti  
Franco Meschi - Riccardo Bonfanti*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

Recenti studi in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 1 (T1DM) hanno evidenziato l'efficacia del Flash Glucose Monitoring (FGM).

Tuttavia sono ancora mancanti dati relativi al suo utilizzo in bambini e adolescenti non complianti al regolare monitoraggio glicemico capillare.

Il nostro obiettivo è stato quello di valutare se l'utilizzo del FGM permetta di migliorare il controllo glicemico in bambini e adolescenti in terapia insulinica multi-iniettiva non complianti al regolare monitoraggio glicemico tramite glicemie capillari.

### METODI

Abbiamo reclutato 13 pazienti affetti da T1DM (7 maschi e 6 femmine) con le seguenti caratteristiche: età media di 14 anni (SD 4.1 anni), durata media di malattia di 4,8 anni (SD 2.2 anni), in terapia insulinica multi-iniettiva. Abbiamo dosato il valore di emoglobina glicata (HbA1c) al momento del posizionamento del FGM e registrato il valore medio di scansioni quotidiane del sensore a tre mesi di distanza. Durante la visita di posizionamento del sensore i pazienti sono stati educati riguardo la gestione del monitoraggio del glucosio interstiziale, all'interpretazione e all'utilizzo pro-attivo delle frecce di tendenza. È stato richiesto ai pazienti la misurazione di almeno un valore di glicemia capillare quotidiano come verifica dell'accuratezza del FGM. È stato utilizzato un T-test per dati appaiati per comparare i valori medi di HbA1c.

### RISULTATI

Il valore medio di HbA1c al momento del posizionamento del FGM e dopo 3 mesi di utilizzo è stato di 9,55 % +/- 4,7 e 8,1% +/- 3,8 rispettivamente. La riduzione nel valore di HbA1c è stata di 1,4 % ed è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,0019$ ).

Il numero medio di glicemie capillari nei tre mesi precedenti il posizionamento del sensore era di 1,7 +/- 1,3. Il numero medio di scansioni quotidiane del sensore durante i tre mesi di osservazione è stato di 10,7 +/- 6,6. Non si sono verificati episodi di ipoglicemia grave o cheto acidosi durante l'osservazione.

### CONCLUSIONI

L'utilizzo del FGM può migliorare il controllo glico-metabolico e può rappresentare uno strumento che migliori la motivazione ad una maggiore compliance terapeutica in bambini e adolescenti affetti da T1DM non complianti al monitoraggio glicemico capillare.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 249 - CASO CLINICO: SINTOMI NON CLASSICI DI IPOTIROIDISMO IN UN CASO DI TIROIDITE NON DIAGNOSTICATA

*Luca Zagaroli - Marialaura Iezzi - Gaia Varriale - Stefania Lasorella - Nunzia Torge - Giulia Iapadre  
Gianvito Panzarino - Claudia Di Paolantonio - Marco Greco - Agnese Tamborino - Alberto Verrotti*

*Università degli Studi di L'Aquila, Ospedale San Salvatore, UO Pediatria con Auxologia, L'Aquila, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

M., 11 anni, giunge presso il nostro Pronto Soccorso Pediatrico per "alterazioni del tono dell'umore con presenza di paure non motivate, disturbi del comportamento, autotopoagnosia e aprassia insorti da circa 2 mesi". Dall'anamnesi emerge astenia, disfagia per solidi e liquidi, intolleranza al freddo, stipsi e arresto della crescita staturale. All'esame fisico si riscontrano cute pallida, acantosis nigricans e ipercheratosi, ipetricosi, edema delle estremità, statura <3°C e non segni di pubertà. Familiarità paterna per disturbi d'ansia, madre con depressione maggiore, nonna materna con ipotiroidismo.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Disturbo psichiatrico (somatoforme o del tono dell'umore), ipocortisolismo, distiroidismo, anemia.

### INDAGINI DI I LIVELLO

Lieve aumento degli indici di flogosi [VES 34 mm/h (vn 0-10)], anemia normocromica normocitica [Hb 10,8 g/dl (vn 12-16), eritrociti 3,66 mil/mmc (vn 4,2-5,4)], alterazioni del profilo lipidico [colesterolo totale 583 mg/dl (vn 0-200), LDL 430 mg/dl (vn 0-130), Trigliceridi 150 mg/dl (vn 60-130)], TSH estremamente elevato: 562,13  $\mu$ UI/ml (vn 0,35-4,94), normale funzionalità epatica e renale, cortisolo ematico e urinario nella norma.

### INDAGINI DI II LIVELLO

Calori soppressi di FT4: 0,4 pg/ml (vn 0,7-1,48), basso FT3: 1,38 pg/ml (vn 1,7-3,71), positività degli Ab anti-tiroide [(Anti-tireoperossidasi 366,09 UI/ml (vn 0-10); Anti-tireoglobulina 384,12 UI/ml (vn 0-10)]. A completamento diagnostico sono stati eseguiti: screening sierologico per Celiachia [Ab-Anti-transglutaminasi 20 U.A./ml (vn 0-10 U.A./ml); Ab-Anti-Endomisio presenti], dosaggio della Vitamina D:13,2 ng/ml (vn 20-120)], dosaggio degli altri ormoni ipofisari risultati nella norma. Ecografia tiroidea: "quadro compatibile con tiroidite autoimmune". Ecocardiogramma: "iperrifrangenza del pericardio posteriore". Valutazione Neuropsichiatrica Infantile: "psicosi e alterazione tono dell'umore".

### DIAGNOSI

Psicosi in paziente con ipotiroidismo grave da Tiroidite di Hashimoto. Iniziali segni di deposito di proteine e glicosaminoglicani nello spazio pericardico.

### TERAPIA

Terapia sostitutiva con Levotiroxina alla posologia iniziale di 1,4  $\mu$ g/dl/kg/die.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 250 - UN CASO DI SINDROME DI ANEMIA MEGALOBLASTICA TIAMINO-SENSIBILE (SINDROME DI ROGERS)

*Raffaella Di Tonno - Andrea Rigamonti - Giulio Frontino - Clara Bonura - Eva Tirelli - Valeria Favalli - Franco Meschi  
Riccardo Bonfanti*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

Bambino di 14 mesi, peso 13 kg (>97° P) altezza 84 cm (>97°P) nato alla 38+5 SG. da PE indotto per sospetta macrosomia e ploidramnios. Non diabete gestazionale. Perinatalità nella norma. Alvo e diuresi regolari. Non patologie rilevanti in famiglia, giunge in PS per febbre e dispnea da 48 ore. All'EO neurologicamente adeguato, tachipnoico, soffio sistolico 1/6, restante obiettività nella norma. Agli esami ematici evidenza di GB 11.800/mm<sup>3</sup>; PCR 2,6 mg/L; Hb 8,7g/dL; Glicemia 281mg/dL; EAB: pH 7,34; pCO<sub>2</sub> 36mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19,4mmol/mol; BEB -13,3mmol/mol; Glu 317mg/dl; Rx torace: verosimile addensamento basale destro. Tampone positivo per H3N2.

Nel sospetto di esordio di DMT1, inizia terapia insulinica mediante microinfusore a 0,5U/Kg/die. progressivamente ridotta fino a 0,2 U/kg/die. Esegue esami ematici con riscontro di funzionalità epatica, renale, assetto lipidico nella norma; HbA1C 6,2%, fruttosamina 325mcmol/L; C-peptide 0,61ng/ml; insulinemia 0,9mU/L; assente glicosuria. Screening per celiachia, tiroidite e gastrite autoimmune negativo; autoanticorpi per DMT1 (anti-ZNT8; anti-GAD; anti-A2; anti-Insulina) negativi; Hb 7,5mg/dL; MCV 95.1fL; Hct 23.3; vitamina B12 641ng/ml e folati 19,7ng/ml.

Visita oculistica con valutazione FO, ecocardiogramma, ECG, PEV nella norma; PEA: ipoacusia periferica a destra, borderline a sinistra.

In considerazione del basso fabbisogno insulinico, negatività autoanticorpale e anemia megaloblastica con normali livelli di vitamina B12 e folati, si è posto il sospetto diagnostico di Sindrome da Anemia Megaloblastica Tiamino-Sensibile (TRMA). Previo dosaggio della Tiamina (28ug/L) è stata iniziata supplementazione di tiamina (50mg po), con progressiva riduzione del fabbisogno insulinico fino a completa sospensione della terapia insulinica (dopo circa 96h) in presenza di normale profilo glicemico. Follow-up clinico a distanza di tre mese ha confermato buon controllo glicemico (A1c 4,8%), incremento dei valori di Hb (11,5 g/dL, MCV 86,1 fL) e adeguata crescita ponderale. La TRMA o Sindrome di Rogers, malattia AR causata da mutazioni eterozigoti del gene SLC19A2 (cr1q23.3) codificante un trasportatore ad alta affinità per la Tiamina, è caratterizzata dalla triade anemia megaloblastica, diabete mellito tipo non-I e sordità neurosensoriale. Il trattamento prevede somministrazione di tiamina (25-75mg/die). L'esame genetico per la conferma del sospetto diagnostico è attualmente in corso.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 251 - COMPARAZIONE RETROSPETTIVA DELL'EFFICACIA DELLA TRIPTORELINA PAMOATO VS TRIPTORELINA ACETATO NEL TRATTAMENTO DI BAMBINE CON PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE (PPC)

Stefania Lasorella <sup>(1)</sup> - Rossella Porto <sup>(2)</sup> - Antonia Apicella <sup>(2)</sup> - Ilaria Brambilla <sup>(2)</sup> - Laura Losa <sup>(2)</sup>

Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale Regionale San Salvatore, L'Aquila, Italia <sup>(1)</sup> - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche Diagnostiche e Pediatriche, Pavia, Italia <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Valutazione retrospettiva della risposta clinica, biochimica ed ecografica in bambine con PPC dopo un anno di terapia con triptorelina pamoato vs triptorelina acetato .

### METODI

Sono state esaminate 50 bambine con diagnosi di PPC, 25 trattate con triptorelina pamoato 3.75 mg (gruppo P, età media:  $8.1 \pm 6.47$ ) e 25 con triptorelina acetato 3.75 mg (gruppo A, età media:  $8.25 \pm 4.7$ ), somministrata per via intramuscolare ogni 28 giorni. Prima del trattamento, lo stadio B di Tanner era omogeneo nei 2 gruppi ( $3.27 \pm 0.44$  gruppo P,  $3.38 \pm 0.59$  gruppo A); il picco di LH dopo stimolo con GnRH era di  $16.8 \pm 17.6$  mIU/L nel gruppo P e di  $17.3 \pm 10.1$  mIU/L nel gruppo A (95% CI [-1.166, 2.166]) mentre il valore di estradiolo era di  $33.9 \pm 15.5$  ng/ml nel gruppo P e di  $33.4 \pm 11$  ng/ml nel gruppo A (95% CI [-1.06, 2.06]); all'ecografia l'utero aveva una lunghezza di  $45.9 \pm 9.42$  mm nel gruppo P e di  $44.5 \pm 8.1$  mm nel gruppo A con rima endometriale di  $1.9 \pm 0.21$  mm e di  $2.7 \pm 2$  rispettivamente, e il volume ovarico era di  $2.3 \pm 1.18$  ml e di  $2.6 \pm 1.2$  ml rispettivamente. Inoltre il BMI era  $17 \pm 2.58$  kg/m<sup>2</sup> nel gruppo P e  $17.16 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup> nel gruppo A, mentre l'età ossea di  $2.3 \pm 0.8$  anni e di  $2.3 \pm 0.7$  anni rispettivamente, con una velocità di crescita (vc) di  $8.64 \pm 1.26$  cm/a nel gruppo P e di  $9.58 \pm 2.26$  cm/a nel gruppo A. Le terapie sono state sempre eseguite correttamente e non sono stati segnalati eventi avversi.

### RISULTATI

Al controllo dopo 12 mesi, lo stadio B appariva maggiormente ridotto nel gruppo A ( $2.05 \pm 0.9$ ) rispetto al gruppo P ( $2.6 \pm 0.6$ ) (p: 0.032); il valore di LH basale era più ridotto nel gruppo A ( $0.63 \pm 0.4$  mIU/L) rispetto al gruppo P ( $0.44 \pm 0.33$  mIU/L) (p: 0.0415); la vc era più bassa nel gruppo A ( $4.31 \pm 1.19$  cm/a) rispetto al gruppo P ( $4.01 \pm 0.99$  cm/a) (p: 0.438). Non riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per il valore di estradiolo, i reperti ecografici, il BMI e l'età ossea.

### CONCLUSIONI

Da questi dati emerge che entrambe le formulazioni sono sicure ed efficaci nel trattamento soppressivo, sebbene la triptorelina acetato sembra esercitare un più potente effetto inibitorio sulla secrezione di LH.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 252 - CASO CLINICO: CUSHING NEONATALE IN SINDROME DI MC-CUNE ALBRIGHT

*Marco Pitea - Marianna Rita Stancampiano - Roberta Pajno - Silvia Laura Carla Meroni - Franco Meschi  
Giovanna Weber*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria - Unità di Endocrinologia Pediatrica, Milano, Italia*

Primogenita, nata a termine (41+6 SG) da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. PN 3000 gr, LN 48 cm, CC 34 cm. Si segnala alla nascita ipotono ed iporeattività. Scarso accrescimento ponderale sin dal primo mese di vita, difficoltà alla suzione, persistenza di ipotono. Agli esami ematici riscontro di ipertransaminasemia, lieve acidosi metabolica, lattato elevato. Eseguita ecografia addome: fegato di dimensioni aumentate ad aspetto simil fibroso. Nel sospetto clinico di malattia metabolica all'età di tre mesi veniva ricoverata: accertamenti metabolici escludevano aminoacidopatie e difetti della beta ossidazione degli acidi grassi, CPK, Alfa-1 antitripsina e ceruloplasmina nei limiti di norma, RMN encefalo nella norma, analisi molecolare del gene DGUOK negativa; all'ecocardiogramma riscontro di ventricolo sinistro lievemente ipertrofico.

Persistenza di ipotono muscolare, difficoltà alla suzione, scarso accrescimento ponderale. All'età di 4 mesi ricovero presso altro Centro: all'esame obiettivo la piccola presentava marcato ipotono assiale, facies lunare, guance paffute, tessuto adiposo sottocutaneo pastoso, telarca bilaterale. Eseguiti esami ematici di primo livello: cortisolo ore 8.00 12.9 ug/dl (vn 5-25), cortisolo ore 16 17.3 ug/dl (vn 2-14), DHEAS 719 ug/dl (vn 26-460), estradiolo 60 pg/ml, LH<0.1 mU/ml, FSH 0.2 mU/ml. Ecografia pelvi: Utero 34x10x13 mm, visualizzata rima endometriale lineare. Ovaio dx 16x16x13 mm, ovaio sinistro 15x10x12 mm, entrambi regolari. Trasferita presso il nostro Centro per la prosecuzione delle indagini: il ritmo cortisolo-ACTH confermava il sospetto clinico di ipercortisolismo, non responsivo al test di soppressione con desametasone, l'ecografia addome evidenziava surreni di aspetto globoso, aumentati di dimensioni bilateralmente. A completamento diagnostico, data la persistenza di telarca bilaterale, teso, eseguito test da stimolo con LHRH ed ecografia pelvi che ha confermato il quadro di pseudo pubertà precoce. Veniva posta diagnosi di Sindrome di Cushing in Sindrome di Mc Cune Albright. Iniziata terapia con Ketoconazolo per os, al follow-up buon controllo della funzionalità surrenalica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 253 - L'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO: LA VIA PER RAGGIUNGERE UN BUON CONTROLLO GLICOMETABOLICO NEL DIABETE INFANTILE

*Riccardo Bonfanti - Andrea Rigamonti - Giulio Frontino - Valeria Favalli - Raffaella Di Tonno - Eva Tirelli  
Clara Bonura - Franco Meschi*

*Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*

Studi recenti pediatrici riportano che solo una piccola percentuale di pazienti diabetici insulino dipendenti in età pediatrica raggiunge l'obiettivo terapeutico (ISPAD: HbA1c < 7,5%), ed ancora meno raggiunge un HbA1c < 6%. Riportiamo i risultati del San Raffaele di Milano.

Nel 2016 l'ambulatorio ha seguito 1000 pazienti per un totale di 2500 visite (2,5 visite/anno), rappresentano 40% dei 2500 pazienti pediatrici della Lombardia.

Di questi 1000 pazienti: 350 (35% con media Italiana del 18%) utilizza CSII e 650 MDI. La maggior parte dei pazienti in terapia con CSII utilizza SAP e quelli in MDI uno schema basal bolus con analogo rapido e lento dell'insulina. La maggioranza dei pazienti ha effettuato un corso per la gestione del conto dei carboidrati gestito dalla dietista secondo modalità SIEDP. Molti dei pazienti utilizzano tecnologia: sensori della glicemia (FGM e CGM) e calcolatori di bolo.

Nel corso del 2016 si sono verificati 115 esordi di diabete trattati presso il nostro Centro con una media di chetoacidosi diabetica del 35%. (pH < 7,3%) e DKA grave (pH < 7,1%) nel 10%. Il numero degli esordi è in netto aumento (+ 40% rispetto a due anni fa).

Dalla valutazione della cartella clinica computerizzata Myster Connect: HbA1c media 7,3%+/-2,4%. Il 30% dei pazienti ha HbA1c < a 6%; 73% HbA1c < 7,5% target ISPAD, solo 19% > di 8,5%. HbA1c media di bambini < a 6 anni: 6,9%; HbA1c dei pazienti in CSII: 7,2%. Il progetto SWEET mostra una media di HbA1c di 7,6% con il 40% dei soggetti < a 7,5%.

Complicanze acute: ipoglicemia grave 1,3/100pz/anno; DKA 1,4/100pz/anno.

Complicanze croniche: di 165 pazienti passati agli adulti (18 anni età; media durata malattia di 10 anni) nessuno presenta complicanze microvascolari e macrovascolari cliniche.

Personale: 3 pediatri diabetologi e 4 assistenti in formazione, 1 dietista non dedicata, 3 psicologhe dedicate, 3 infermiere.

Ambulatorio dedicato in funzione 5/7 giorni dalle 9 alle 17. Reperibilità telefonica volontaria.

Questi importanti risultati in termini di controllo metabolico sono raggiunti con l'impegno e la passione del Team diabetologico nonostante la mancanza di un'organizzazione adeguatamente strutturata.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 254 - RETINOPATIA PRECLINICA NEL DMT1: SCREENING IN ETÀ PEDIATRICA

*Valeria Favalli - Eva Tirelli - Raffaella Di Tonno - Clara Bonura - Giulio Frontino - Andrea Rigamonti - Franco Meschi  
Riccardo Bonfanti - Giulia Giovanazzi - Gianpaolo Zerbini*

*Milano, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia*

### OBIETTIVI

Il trattamento intensivo del T1DM in età pediatrica ha determinato un ritardo di insorgenza della retinopatia diabetica (RD) che ora è raramente diagnosticata durante l'infanzia.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare la presenza di anomalie precliniche nella retina dei pazienti pediatrici affetti da T1DM.

### METODI

Nel quinquennio 2011- 2015 165 ragazzi con T1DM sono stati studiati per la presenza di RD attraverso l'esame oftalmoscopico al momento della transizione dalla diabetologia pediatrica alla diabetologia degli adulti. Età media al momento dello studio era di 19 anni, durata media del diabete di 9 anni. Nessuno presentava al momento della transizione segni di RD. Successivamente il 10% dei pazienti (16 pazienti) è stato sottoposto al nostro studio. Sono quindi stati arruolati due gruppi di individui: uno composto dai 16 pazienti affetti da T1DM senza segni clinici di RD e uno composto da 15 controlli, di età paragonabile ai pazienti. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti ad una visita oculistica e ad un OCT (Optical Coherence Tomography) e DVA (Dynamic Vessel Analyzer) dell'occhio sinistro. La presenza di RD al basale ha comportato l'esclusione dallo studio.

### RISULTATI

Dei sedici pazienti diabetici, due sono stati esclusi dallo studio in quanto, al momento della visita, hanno mostrato segni di RD. Sette hanno mostrato disfunzioni retiniche (identificate mediante OCT e/o DVA) potenzialmente correlate con la fase preclinica della RD. I sette pazienti con anomalie retiniche precliniche avevano una durata di diabete più lunga rispetto ai pazienti diabetici senza disfunzioni retiniche ( $14,1 \pm 2,9$  vs  $10,0 \pm 1,7$ , anni  $\pm$  SD,  $p=0.007$ ). Le disfunzioni della retina trovate in questi pazienti consistevano in un assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche identificato mediante OCT e una ridotta risposta miogenica (ridotta dilatazione arteriosa) identificata mediante DVA.

### CONCLUSIONI

I risultati di questo lavoro confermano la necessità di indagare la presenza di RD preclinica nei soggetti con lunga durata di malattia diabetica. Sono necessari studi prospettici atti a verificare se le disfunzioni retiniche precoci identificate mediante le tecniche sopradescritte (OCT e DVA) siano realmente ascrivibili a retinopatia diabetica in fase preclinica.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 257 - ALTA INCIDENZA DI IPOTIROIDISMO CONGENITO TRANSITORIO E IPERTIREOTROPINEMIA NEI PREMATURI DOPO UN FOLLOW-UP DI 7-9 ANNI

*Silvana Caiulo*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Vigone*<sup>(1)</sup> - *Marianna Di Frenna*<sup>(1)</sup> - *Gaia Vincenzi*<sup>(1)</sup> - *Carlo Corbetta*<sup>(2)</sup>  
*Fabio Mosca*<sup>(3)</sup> - *Graziano Barera*<sup>(1)</sup> - *Giovanna Weber*<sup>(1)</sup>

*IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Dipartimento di Pediatria, Milano, Italia*<sup>(1)</sup> - *ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano, Italia*<sup>(2)</sup> - *Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano, Milano, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

I prematuri hanno un rischio aumentato di patologie tiroidee nel periodo neonatale. I dati sul follow-up a lungo termine riportati in letteratura sono limitati. Il nostro obiettivo è stato valutare l'evoluzione dell'ipotiroidismo congenito (IC) in bambini prematuri dopo un follow-up di 7-9 anni.

### METODI

Lo studio è stato condotto su 21 prematuri (età gestazionale 24-35 settimane), positivi allo screening neonatale per IC, diagnosticati con IC con tiroide in sede e trattati con levotiroxina (iniziata tra 4-109 giorni di vita). Il campione includeva 11 gemelli, di cui 4 nati da tecniche di fecondazione assistita e 5 nati piccoli per età gestazionale. All'età di 2-3 anni, è stata eseguita la rivalutazione eziologica dell'IC con valutazione della funzionalità tiroidea dopo un trial di sospensione di terapia. In base ai valori di funzionalità tiroidea dopo sospensione di terapia, i pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: IC permanente (TSH > 20 mU/L o persistentemente 10-20 mU/L), ipertireotropinemia persistente (TSH persistentemente 5-10 mU/L) e IC transitorio (TSH < 5 mU/L). Tutti presentavano FT4 nella norma. Nei pazienti affetti da IC permanente è stata reintrodotta la terapia ed eseguita una seconda rivalutazione a 4-7 anni.

### RISULTATI

Alla prima rivalutazione eziologica, 5 pazienti sono risultati affetti da IC permanente e hanno ripreso la terapia, 5 hanno presentato un quadro di ipertireotropinemia persistente che non ha necessitato di reintroduzione di terapia e 11 hanno presentato IC transitorio.

A 7-9 anni (seconda rivalutazione), dei 5 casi permanenti alla prima rivalutazione, 2/5 si sono confermati permanenti, 3/5 hanno presentato ipertireotropinemia persistente. Due pazienti con diagnosi di ipertireotropinemia a 3 anni, sono diventati eutiroidei nel follow-up.

All'età di 7-9 anni solo 2 pazienti erano in terapia con L-T4 (IC permanente), mentre 19 non necessitavano di terapia (6: ipertireotropinemia, 13: IC transitorio). I due pazienti con IC permanente presentavano malformazioni.

### CONCLUSIONI

Il nostro studio evidenzia l'alta incidenza di IC transitorio e ipertireotropinemia nei prematuri e l'importanza della rivalutazione per determinare la diagnosi definitiva. Sebbene la maggior parte dei prematuri presenti forme di IC transitorio, la terapia con L-T4 deve essere considerata nei primi anni di vita in caso di rialzo del TSH e/o FT4 ridotto.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 258 - CONFRONTO TRA DUE ALGORITMI PER LA DETERMINAZIONE DELLA DOSE DI INSULINA PER PASTI AD ALTO CONTENUTO DI GRASSI E PROTEINE IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI CON DMT1 IN TRATTAMENTO CON MICROINFUSORE

*Carlo Ripoli*<sup>(1)</sup> - *Anna Paola Pinna*<sup>(1)</sup> - *Maria Rosaria Angelo*<sup>(1)</sup> - *Faustina Podda*<sup>(1)</sup> - *Anna Maria Nurchi*<sup>(2)</sup>

*SS Diabetologia dell'età evolutiva - I Clinica Pediatrica, Ospedale Microcitemico AO Brotzu, Cagliari, Italia*<sup>(1)</sup> - *I Clinica Pediatrica, Ospedale Microcitemico AO Brotzu, Cagliari, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Analizzare efficacia e sicurezza dell'algoritmo di somministrazione dell'insulina prima di un pasto standard ad alto contenuto di grassi e proteine proposto da Pankowska (PANK), gravato da frequenti episodi di ipoglicemia post-prandiale, e confrontarlo con un nuovo algoritmo (ALGO) da noi elaborato.

### METODI

Sono stati arruolati 14 soggetti con DMT1, 9 femmine e 5 maschi di età media  $12,5 \pm 2,4$  aa in terapia con microinfusore. Ogni paziente ha assunto, in due giorni differenti, un pasto misto ad alto contenuto di grassi e proteine (pizza con wurstel), che ha apportato il 35% del fabbisogno calorico giornaliero: 48% delle calorie come carboidrati, 33% come grassi e 19% come proteine. Per calcolare le unità d'insulina secondo PANK si sono considerate le Carbohydrates Units (CU) e le Fat-Protein Units (FPU), calcolando la dose d'insulina con il metodo Pankowska. L'algoritmo ALGO prevedeva un bolo standard, calcolato come per PANK, ma decurtato del 10%, per prevenire le ipoglicemie nelle prime 2 ore dopo il pasto.

Invece, per calcolare il bolo esteso (durato 6 ore) si è ridefinita la Fat-Protein Unit (FPU) come pari a 10 grammi di grassi e proteine. Per ALGO la dose d'insulina è stata calcolata come  $UI = \text{numero di FPU} \times 0,4 \text{ ICR}$  (dose d'insulina necessaria a coprire 10 grammi di carboidrati). Il monitoraggio dei valori glicemici è stato eseguito con misurazione della glicemia capillare e CGM per le 6 ore successive al pasto.

### RISULTATI

I valori di glicemia al tempo 0 (pre-pasto) erano sovrapponibili nelle due prove. Al tempo 120' erano inferiori con PANK, ma la differenza non era significativa. Ai tempi 240' e 360' le glicemie con PANK erano significativamente inferiori rispetto ad ALGO. Le AUC al tempo 0-120' non mostravano differenze significative. L'AUC 120-360' con PANK era significativamente inferiore rispetto ad ALGO. Gli episodi d'ipoglicemia totali, misurati con glicemia capillare sono stati uno con PANK e due con ALGO, senza differenze significative e avvenuti tutti al tempo 360'.

### CONCLUSIONI

Il confronto tra gli algoritmi ha evidenziato maggiore efficacia di PANK rispetto ad ALGO nel controllo delle glicemie postprandiali. Contrariamente ai dati pubblicati in letteratura, l'algoritmo PANK, applicato al nostro pasto standard, è sicuro e non gravato da un tasso eccessivo di episodi ipoglicemici (7.1%).

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 259 - ETÀ ALLA DIAGNOSI E PREVALENZA DEL MECCANISMO MOLECOLARE PATOGENETICO IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI PRADER WILLI

Sara Osimani - Gilda Cassano - Luigi Gargantini - Giovanna Weber - Graziano Barera

Ospedale San Raffaele Milano, Dipartimento di Pediatria, Unità di Endocrinologia Pediatrica, Milano, Italia

### OBIETTIVI

Valutare in pazienti affetti da Sindrome di Prader-Willi l'andamento negli anni dell'età alla diagnosi e della prevalenza del tipo di meccanismo molecolare patogenetico

### METODI

Studio retrospettivo descrittivo. Abbiamo analizzato una coorte di 114 pazienti provenienti da regioni diverse, seguiti presso il nostro centro, nati dal 1994 al 2016, stratificati in 4 gruppi in base all'anno di nascita (gruppo A: 1994-1999, gruppo B: 2000-2004, gruppo C: 2005-2010, gruppo D: 2011-2016) ed ulteriormente suddivisi in base al tipo di meccanismo molecolare patogenetico

### RISULTATI

Abbiamo valutato l'andamento negli anni dell'età alla diagnosi in 114 pazienti:

- gruppo A: 19 pazienti con età media alla diagnosi di 14 mesi  $\pm$  16,42 DS
- gruppo B: 34 pazienti con età media alla diagnosi di 9 mesi  $\pm$  18,43 DS
- gruppo C: 33 pazienti con età media alla diagnosi di 4 mesi  $\pm$  12,76 DS
- gruppo D: 28 pazienti con età media alla diagnosi di 1 mese  $\pm$  0,97 DS

Abbiamo inoltre valutato il tipo di meccanismo molecolare patogenetico presente in 111 pazienti con documentato test di metilazione positivo:

- gruppo A : 68,5% delezione, 21% mUPD, 10,5% metilazione positiva e FISH negativa
- gruppo B :57% delezione, 36% mUPD, 6% metilazione positiva e FISH negativa
- gruppo C:27% delezione, 43% mUPD, 30% metilazione positiva e FISH negativa
- gruppo D: 35% delezione, 29% mUPD, 35% metilazione positiva e FISH negativa, in corso ulteriori accertamenti

### CONCLUSIONI

I nostri dati, in accordo con quelli della letteratura internazionale, mostrano un trend di età di diagnosi sempre più precoce dal 1994 ad oggi, con diagnosi in età neonatale nei nati a partire dal 2010, grazie soprattutto alla migliore conoscenza delle caratteristiche fenotipiche della sindrome da parte dei neonatologi ed alla disponibilità del test di metilazione.

Si è inoltre evidenziato, trend in aumento della prevalenza di mUPD negli anni, come causa patogenetica della sindrome, dato già messo in evidenza dalla letteratura e da correlarsi presumibilmente ad un aumento di gravidanze in età materna avanzata.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 261 - CASO CLINICO: UN'OBESITÀ NON POI COSÌ "SEMPLICE"

*Gloria Rossi - Simona Filomena Madeo - Patrizia Bruzzi - Valentina Mandese - Ilaria Stanghellini  
Olga Calabrese - Lorenzo Iughetti*

*AOU di Modena, AOU di Modena, Modena, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

XX (3aa 2m) veniva inviata alla nostra attenzione per sospetto ipotiroidismo in paziente con rilevante e rapido incremento ponderale a partire dai 2 anni di vita. Gli esami eseguiti esternamente mostravano lieve rialzo del TSH (5.81 mIU/ml) in presenza di eutiroidismo.

Anamnesi familiare: T2DM nella nonna materna, Artrite Reumatoide nella nonna paterna, ipertensione arteriosa nel nonno paterno, obesità nel padre. Anamnesi patologica silente. XX presentava un grave eccesso ponderale (BMI 25.6 Kg/m<sup>2</sup>), piattismo dei piedi e valgismo delle ginocchia, prepubere, non deficit cognitivo, né dismorfismi. Le successive valutazioni auxologiche mostravano un graduale e inarrestabile peggioramento del BMI (26.6 Kg/m<sup>2</sup> a 7m, 29.3 Kg/m<sup>2</sup> a 12 m, 30.3 Kg/m<sup>2</sup> a 22 m, 32.6 Kg/m<sup>2</sup> a 29m, 34.1 Kg/m<sup>2</sup> a 39m) nonostante uno schema di alimentazione bilanciata e attività fisica apparentemente seguito.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli accertamenti sono stati volti ad escludere le principali forme di obesità secondaria: G/I 4.64, HOMA index 3.75, TSH ai limiti superiori di norma, fT4 nei limiti, funzionalità surrenalica nella norma; ecografia tiroidea nella norma; OGTT con quadro di resistenza insulinica; cariotipo 46 XX, RM encefalo nella norma. A completamento, eseguiti ecografia addome (steatosi epatica moderata a 22 m di follow up) ed età ossea (avanzata di 1 anno rispetto all'età cronologica).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

In considerazione dell'assenza di risposta alla dietoterapia, pur non presentando le caratteristiche previste nelle linee guida, si procedeva ad esecuzione di CGH array con riscontro di una delezione di circa 232kb arr[hg19] 16p11.2(28,819,028-29,051,191)x1. La delezione comprende 12 geni ed è stata associata ad obesità grave ad insorgenza precoce (Bochukova et al., 2010). Il gene candidato è SH2B adaptor protein 1 (SH2B1), coinvolto nel signaling di leptina ed insulina e descritto come responsabile della "Sindrome obesità grave a esordio precoce-resistenza all'insulina, da deficit di SH2B1".

Questo caso ci suggerisce che in pazienti con obesità grave isolata può essere comunque utile un approfondimento genetico, laddove non sussistano le caratteristiche di un'obesità semplice.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 263 - PREVISIONE MEDIANTE WEB-MEDICAL DEVICE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA SOSTITUTIVA CON ORMONE DELLA CRESCITA RICOMBINANTE IN PAZIENTI AFFETTI DA DEFICIT DI GH IDIOPATICO: STUDIO RETROSPETTIVO

*Cristina Loda*<sup>(1)</sup> - *Mariano Samuele Cosentino*<sup>(2)</sup> - *Francesca Scavuzzo*<sup>(3)</sup> - *Fabio Buzi*<sup>(4)</sup> - *Alba Pilotta*<sup>(5)</sup>  
*Livia Grazzani*<sup>(6)</sup> - *Mariarosa Cutri*<sup>(5)</sup> - *Barbara Felappi*<sup>(7)</sup>

*Clinica Pediatrica Spedali Civili Brescia, Spedali Civili Brescia, Brescia, Italia*<sup>(1)</sup> - *Scuola di Specialità Clinica Clinica Pediatrica Spedali Civili Brescia, Spedali Civili Brescia, Brescia, Italia*<sup>(2)</sup> - *Scuola di Specialità Clinica Pediatrica Spedali Civili Brescia, Spedali Civili Brescia, Brescia, Italia*<sup>(3)</sup> - *Fondazione Poliambulanza U.O. Pediatria, Endocrinologia Pediatrica, Brescia, Italia*<sup>(4)</sup> - *Clinica Pediatrica Spedali Civili Brescia, Auxoendocrinologia e Genetica Medica Pediatrica, Brescia, Italia*<sup>(5)</sup> - *Spedali Civili Brescia, Auxoendocrinologia e Genetica Medica Pediatrica, Brescia, Italia*<sup>(6)</sup> - *Clinica Pediatrica Spedali Civili Brescia, Diabetologia Pediatrica - Endocrinologia Pediatrica, Brescia, Italia*<sup>(7)</sup>

### OBIETTIVI

valutare l'efficacia di iGRO (individual growth response optimization), un web medical device che applica algoritmi di previsione validati e derivati dall'analisi del KIGS database (Pfizer International Growth Database), nella previsione della risposta alla terapia con GH in pazienti affetti da deficit di ormone della crescita idiopatico.

### METODI

abbiamo applicato iGRO a 76 bambini affetti da deficit di GH idiopatico seguiti presso il nostro ambulatorio di Auxoendocrinologia pediatrica e che hanno terminato la terapia ormonale sostitutiva nel triennio compreso tra il 2014 e il 2016. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il test T di Student per confrontare le previsioni della velocità di crescita e della statura in età adulta (disponibile per soli 22 pazienti) con quelle osservate. Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0.05$ .

### RISULTATI

la differenza media tra la velocità di crescita (dopo il primo anno di terapia) osservata e quella predetta è risultata di  $-0.09 \pm 1.67$  cm; in particolare per il 51% dei pazienti la differenza è  $< 1$  cm, mentre 1/5 dei pazienti ha presentato una differenza  $> 2$  cm. I pazienti sono stati suddivisi sulla base della loro responsività (definita da iGRO tramite lo IoR, index of responsiveness): il 12% sono risultati essere "good responder", il 13% "poor responder" e il 75% "intermediate responder". Le caratteristiche clinico-auxologiche sono risultate simili nei 3 gruppi, ad eccezione per l'altezza all'inizio della terapia che è risultata significativamente inferiore nei pazienti "good responder". Confrontando la velocità di crescita dopo il primo anno, il guadagno staturale alla pubertà ed alla sospensione, nei 3 gruppi è emersa una differenza statisticamente significativa, in quanto questi parametri sono risultati migliori nei pazienti "good responder". Per quanto riguarda la statura in età adulta non sono emerse differenze statisticamente significative tra quella predetta e quella osservata; nel 59% dei pazienti la differenza è risultata  $< 0.5$  DS.

### CONCLUSIONI

I modelli di previsione rappresentano un tentativo di calcolare la risposta al trattamento. I risultati ottenuti dal nostro studio ci permettono di presumere l'utilità di iGRO. Il confronto tra la risposta alla terapia con le previsioni potrebbe essere utilizzato per modulare la terapia sulla base delle esigenze del paziente.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 266 - METABOLISMO GLUCIDICO E SENSIBILITÀ INSULINICA IN BAMBINI CON DEFICIT DI GH PRIMA DELL'AVVIO DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E DURANTE TRE ANNI DI FOLLOW-UP

Gianluca Tornese <sup>(1)</sup> - Michelon Daria <sup>(2)</sup> - Maria Chiara Pellegrin <sup>(2)</sup> - Claudio Germani <sup>(3)</sup> - Elena Faleschini <sup>(1)</sup>  
Alessandro Ventura <sup>(2)</sup>

IRCCS Burlo Garofolo, UCO di Clinica Pediatrica, Trieste, Italia <sup>(1)</sup> - IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia <sup>(2)</sup> - IRCCS Burlo Garofolo, SC Pediatria d'urgenza e Pronto Soccorso Pediatrico, Trieste, Italia <sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Il GH ha un'azione contro-insulare: un suo eccesso determina insulino-resistenza (IR) e intolleranza glucidica. La terapia sostitutiva con rhGH si associa ad alterazioni del metabolismo glucidico nel 0.36% dei casi, con un rischio stimato 6 volte maggiore di sviluppare diabete.

L'obiettivo del nostro studio è di valutare come si modifica il metabolismo glucidico e la sensibilità insulinica in bambini con difetto di GH idiopatico (GHD) nei primi 3 anni di terapia sostitutiva.

### METODI

Abbiamo retrospettivamente raccolto 101 casi (60 M, età mediana 10,4 anni, 77 prepuberi), con diagnosi di GHD formulata presso il nostro Istituto secondo indicazioni della nota AIFA 39 nel periodo marzo 2007-dicembre 2013. La dose iniziale di rhGH era 25-35  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ . Il metabolismo glucidico è stato valutato mediante OGTT (glicemia e insulina a T0, T60 e T120) e HbA1c al baseline e a uno, due e tre anni di follow-up. Valori di insulina patologici sono stati considerati T0  $\geq 15 \mu\text{U}/\text{mL}$  (prepuberi)  $\geq 20 \mu\text{U}/\text{mL}$  (puberi), T60  $\geq 150 \mu\text{U}/\text{mL}$ , T120  $\geq 75 \mu\text{U}/\text{mL}$ . L'IR è stata definita per HOMA-IR  $> 3$ , QUICKI  $< 0,33$  e ISI-Matsuda  $< 4,5$ . Nelle alterazioni del metabolismo glucidico rientrano alterata glicemia a digiuno (100-125 mg/dL), alterata tolleranza all'OGTT (140-199 mg/dL a due ore dal carico), valori di HbA1c 42-47 mmol/mol.

### RISULTATI

RhGH risulta efficace nel migliorare la crescita, con dose che si riduce significativamente dopo il primo anno di terapia. Dopo un anno di terapia si riscontra un aumento significativo dei valori di HbA1c ( $p=0.0042$ ) e di insulina (T0  $p<0.0001$ , T60  $p=0.0018$ , T120  $p=0.0003$ ), con aumentata prevalenza di IR (significatività per HOMA-IR e ISI-Matsuda). Tali alterazioni non si riconfermano al follow-up e non risultano correlate alla dose di rhGH. In 10 dei 43 casi con iperinsulinemia sono state riscontrate alterazioni del metabolismo glucidico, senza tuttavia incrementi significativi dei livelli di glucosio basali o sotto carico, né casi di diabete.

### CONCLUSIONI

In questo studio retrospettivo condotto in un'ampia popolazione pediatrica l'uso convenzionale di rhGH determina un aumento di HbA1c e un quadro di IR dopo un anno di terapia, indipendentemente dalla dose utilizzata. Tali alterazioni appaiono transitorie e non si associano ad alterazioni significative del metabolismo glucidico nel successivo follow-up.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 267 - UN NUOVO CASO DI DM1 MA NON SOLO

*Elisa Corsini*<sup>(1)</sup> - *Barbara Piccini*<sup>(2)</sup> - *Monica Guasti*<sup>(2)</sup> - *Lorenzo Lenzi*<sup>(2)</sup> - *Federica Barni*<sup>(2)</sup> - *Anna Pulcina*<sup>(3)</sup> - *Sonia Toni*<sup>(2)</sup>

*Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Meyer, Firenze, Italia*<sup>(1)</sup> - *Pediatra, Meyer, Firenze, Italia*<sup>(2)</sup> - *Specialista in Scienze dell'Alimentazione, Meyer, Firenze, Italia*<sup>(3)</sup>

**A.I.** è una ragazzina di 16 aa, trasferita da un altro Ospedale per grave chetoacidosi (CAD) all'esordio di diabete mellito di tipo 1 (DM1).

Da circa 1 mese comparsa di **poliuria, polidipsia, perdita di peso** (circa 15 Kg) associata a **difficoltà di concentrazione, astenia ingravescente, formicolii diffusi agli arti inferiori**.

All'arrivo nel nostro reparto la CAD era risolta e abbiamo intrapreso terapia insulinica sc Basal Bolus.

Nel corso del ricovero gli esami ematici hanno evidenziato un ipotiroidismo franco (**TSH 73.8 mU/L FT4 0.47 ng/dL**) e bassi livelli di 25OH VitD (12 ng/dL) e Calcemia (9.0 mg/dL) che hanno richiesto approfondimento diagnostico.

### INDAGINI DI I LIVELLO

P 2.8 mg/dL	[3.2 -6.2]
Mn 2.2 mg/dL	[2.1-2.8]
Calciuria <0.5 mg/dL	[100-300]
Puria 456 mg/24 ore	[400-1000]
PTH <3 pg/mL	[12.00-72.00]
Ab anti TPO >1000U/L	[<35]

È stata intrapresa terapia con L-tiroxina 50 mcg e calcitriolo 0.25 1 cp X2 /die e calcio carbonato 500 1 cpX2 /die. Nel sospetto di una Sindrome Polighiandolare Autoimmune (SPA) abbiamo richiesti ulteriori esami ematici.

### INDAGINI DI II LIVELLO

Cortisolo plasm 18.5 mcg/dL	[5-25]
ACTH 13.86 ng/L	[6.00-55.0]
Aldosterone plas 368.5 pmol/L	[138.0-830.0]
Renina 20.7 uU/L	[4.4-46.1]
Ab anti surrene	negativi
FSH 2.15 mU/L	[0.5-3.7]
LH 2.84 mU/L	[1.6-8.3]
Ab anti ovaio	in corso
Gastrina 18.6 pg/mL	[<108.0]
Ab anti mucosa gastrica	in corso

**SPA1:** IPOPARATIROIDISMO /MORBO DI ADDISON/CANDIDIASI MUCOCUTANEA (almeno 2)

**SPA 2:** MORBO DI ADDISON/ TIREOPATIA AUTOIMMUNE E /O DM1

**SPA 3:** tireopatia autoimmune associata con altre malattie autoimmuni (escluso M. di Addison)

**SPA 4:** combinazione di malattie autoimmuni organo-specifiche non incluse nelle classificazioni precedenti

### IPOTESI DIAGNOSTICA

Sindrome Polighiandolare autoimmune tipo 3.

### CONCLUSIONI

Come tutte le malattie autoimmunitarie anche il DM1 tende ad aggregarsi con altre malattie autoimmunitarie contribuendo a costituire lo spettro delle SPA, sindromi cliniche che, sebbene rare, sono caratterizzate da insufficienze funzionali a carico di una o più ghiandole endocrine.

Risulta chiaramente utile la loro ricerca MA OCCORRE PENSARCI!!

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 268 - LA SINDROME DI PRADER WILLI E LA TERAPIA CON ORMONE SOMATOTROPO: ANALISI DI FOLLOW UP DELLA NOSTRA CASISTICA

Irene Rutigliano <sup>(1)</sup> - Annamaria D'Antuono <sup>(2)</sup> - Pasquale Pio Maccarone <sup>(1)</sup> - Carmela De Meco <sup>(1)</sup>  
Filomena Frascolla <sup>(1)</sup> - Mariantonietta Borrelli <sup>(2)</sup> - Michele Carmine Sacco <sup>(1)</sup>

Pediatria, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia <sup>(1)</sup> - Pediatria, Università di Foggia, Foggia, Italia <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La sindrome di Prader Willi (SPW) si caratterizza per disregolazione ipotalamo-ipofisaria. La terapia con GH ricombinante rappresenta una importante challenge, ma sono ancora poco chiari gli effetti a lungo termine e i benefici del trattamento sostitutivo.

### METODI

Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati relativi a 30 pazienti SPW in follow up presso la nostra UO: dati antropometrici (peso, altezza, BMI, waist to height ratio - WHtR) dati clinico laboratoristici (glicemia, insulinemia, HOMA index) e terapeutici (start therapy con GH, dose, IGF1).

### RISULTATI

La popolazione oggetto del nostro studio era costituita da 53.3% di soggetti SPW di sesso maschile e 46.7% di sesso femminile ( $p=0.715$ ). La durata media della terapia con GH era pari a  $4.4\pm 4$  aa, con età media di avvio pari a  $1.9\pm 1.5$  aa (range 0.5-6 aa).

Al momento del follow up la dose terapeutica media effettuata era  $0.51\pm 0.28$  mg/die (range 0.2-1.2), pari a  $0.02\pm 0.01$  mg/kg/die (range 0.01-0.04).

I livelli di IGF1 z-score erano pari a  $-0.08\pm 0.97$  nella popolazione totale ( $-0.04\pm 0.9$  nei maschi e  $-0.13\pm 1.11$  nelle femmine,  $p=0.845$ ). Non abbiamo riscontrato associazione significativa tra i livelli di IGF-1 z-score e la WHtR ( $p=0.667$ ), né con la durata della terapia con GH ( $p=0.235$ ), né con la dose terapeutica di GH espressa in mg/kg ( $p=0.940$ ). L'analisi di correlazione tra durata della terapia con GH e BMI z-score non è risultata significativa ( $p=0.214$ ); mentre abbiamo riscontrato una forte associazione inversa tra la durata della terapia con GH e WHtR ( $\rho: -0.829$ ,  $p=0.042$ ). Anche all'analisi di regressione, la durata della terapia con GH ha presentato il maggior ruolo predittivo sulla definizione della WHtR ( $R^2$  0.960,  $p=0,02$ ).

Non abbiamo, invece, riscontrato una relazione statisticamente significativa tra la durata della terapia con GH e Homa index ( $p=0.070$ ) e i livelli di glicemia a digiuno ( $p=0.873$ ), associazione invece presente con i livelli di insulinemia basali ( $\rho: 0.509$ ,  $p=0.031$ ).

### CONCLUSIONI

I nostri risultati evidenziano un ruolo centrale della durata della terapia con GH sulla definizione della composizione corporea. Studi di sorveglianza a lungo termine sono fortemente raccomandati per definire rischi e benefici della terapia sostitutiva, per migliorare la qualità di vita e ridurre le comorbidità SPW-relate.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 269-CONFRONTOTRALECURVEDICRESCITACDC(CENTERSFORDISEASE CONTROL AND PREVENTION) E SIEDP NELLA CARATTERIZZAZIONE DELL'OBESITÀ PEDIATRICA

*Stefania Pedicelli*<sup>(1)</sup> - *Carla Bizzarri*<sup>(1)</sup> - *Sarah Bocchini*<sup>(1)</sup> - *Giuseppe Stefano Morino*<sup>(2)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, U.O.C. di Endocrinologia e Diabetologia, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, U.O. di Educazione alimentare, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Definire le differenze tra i pazienti considerati obesi secondo le curve di crescita CDC o italiane.

### METODI

Questo studio monocentrico comprende una coorte di 177 bambini di età media  $12.85 \pm 1.94$  anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinico-antropometrica ed il BMI è stato calcolato in DS secondo gli standard sia delle curve CDC che di quelle italiane. I pazienti obesi ( $>95^{\circ}$  percentile) e sovrappeso ( $>85^{\circ}$  percentile) secondo gli standard italiani del BMI DS, sono stati sottoposti a test da carico orale di glucosio (OGTT), esami ematici di valutazione dell'assetto metabolico-ormonale e MOC-DEXA per definire la composizione corporea.

### RISULTATI

Secondo le curve di crescita CDC, 84 dei 117 pazienti (71.8%) risultavano obesi ( $BMI \geq 2$  DS), mentre questa percentuale diminuiva al 62.4% (73/117 pazienti) usando le curve italiane per il BMI DS. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nella distribuzione dei pazienti secondo il sesso (maschi: 58.3% nelle curve CDC vs 52.1% nelle curve italiane) e lo sviluppo puberale (prepuberi: 20.2% vs 16.4%). Nel confronto tra i pazienti considerati obesi solo secondo le curve CDC e quelli considerati obesi per entrambe le curve di crescita, i primi erano più giovani ( $p < 0.001$ ) ed avevano valori inferiori di circonferenza addominale ( $p < 0.001$ ), dei fianchi ( $p < 0.001$ ) e del polso ( $p = 0.002$ ), del rapporto circonferenza addominale/statura ( $p < 0.001$ ) e di trigliceridi ( $p = 0.032$ ), livelli più elevati di colesterolo HDL ( $p = 0.028$ ) ed una minore percentuale di massa grassa ( $p = 0.001$ ), con valori comunque diagnostici per sindrome metabolica.

### CONCLUSIONI

L'uso delle curve di crescita internazionali o nazionali per la definizione dell'obesità pediatrica è fonte di discussione. Utilizzare standard diversi può portare a sovra/sotto-stimare la prevalenza dell'obesità e, di conseguenza, la percentuale di pazienti da sottoporre ad approfondimento diagnostico. Nel nostro studio le curve di crescita italiane mostrano livelli inferiori di BMI DS rispetto alle curve internazionali del CDC, per cui l'utilizzo di quest'ultime potrebbe portare ad una più precoce identificazione di pazienti con caratteristiche antropometriche e/o radiologiche di obesità, prima del riscontro di alterazioni biochimiche.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 270 - VITAMINA D E DIABETE MELLITO TIPO 1: QUALE RELAZIONE?

*Irene Rutigliano* <sup>(1)</sup> - *Angelica Dirodi* <sup>(2)</sup> - *Francesca Romana Consiglio* <sup>(2)</sup> - *Michela Casolino* <sup>(2)</sup> - *Michele Conoscitore* <sup>(2)</sup>  
*Pasquale Pio Maccarone* <sup>(1)</sup> - *Michele Carmine Sacco* <sup>(1)</sup>

*Pediatria, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia* <sup>(1)</sup> - *Pediatria, Università di Foggia, Foggia, Italia* <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

C'è un aumento costante dell'interesse relativo alla vitamina D e alla sua relazione con diverse condizioni patologiche nella popolazione pediatrica. In particolare, i bambini affetti da diabete tipo 1 sembrerebbero essere ad elevato rischio di deficit di vitamina D, ma il suo eventuale ruolo nel compenso metabolico al momento non è noto. Scopo del nostro studio: analizzare l'eventuale relazione tra lo stato vitaminico e il controllo glicemico nei pazienti pediatrici affetti da Diabete tipo 1 (DM1).

### METODI

I livelli di 25-OH vitamina D (25OHD) sono stati determinati e lo stato vitaminico definito come deficit con livelli di 25OHD < 10 ng/ml, insufficienza tra 10-29.9 ng/ml, sufficienza se 25OHD tra 30-100 ng/ml. I dati raccolti comprendevano età, sesso, anamnesi, parametri ematochimici, in particolare i livelli di emoglobina glicosilata (Hb A1c). L'analisi statistica approntata con software SPSS v 22.

### RISULTATI

La popolazione della nostra analisi era costituita da 38 bambini e adolescenti affetti da DM1 (età media 11.2±4.22 aa, range 3.4-18 aa), 21 maschi, durata media DM1 4.1±4.7 aa 0.21-15.83 aa. I livelli medi di 25OHD risultavano nel range di normalità solo in 7 bambini (18.4%), mentre 81.6% (31 soggetti) della nostra popolazione presentava livelli patologici di 25OHD: in particolare, 39.5% presentava quadro di deficienza e 42.1% insufficienza. I bambini con quadro di deficienza e insufficienza avevano livelli maggiori di HbA1c (68.6±11.5 mmol/mol vs 66.3±17.9 mmol/mol, rispettivamente) rispetto ai bambini con sufficienza vitaminica (58.29±15 mmol/mol), anche se questa differenza non è risultata significativa (p=0.34), ma il trend mostrato è risultato statisticamente significativo al test di Jonckheere- Terpstra (p=0.04).

### CONCLUSIONI

La carenza di 25OHD è notevolmente presente nella popolazione pediatrica affetta da DM1 e una relazione tra i livelli vitaminici e il compenso glicemico viene suggerita dai nostri risultati. Il nostro è uno studio pilota, ma ulteriori valutazioni sono necessarie per stabilire il possibile ruolo della vitamina D nel compenso metabolico, per stabilire eventuali linee guida per la supplementazione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 271 - PREVALENZA DELLE LESIONI ORGANICHE NELLA PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE MASCHILE

*Stefania Pedicelli*<sup>(1)</sup> - *Sara De Matteis*<sup>(2)</sup> - *Giuseppe Scirè*<sup>(2)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(1)</sup> - *Stefano Cianfarani*<sup>(2)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, U.O.C. di Endocrinologia e Diabetologia, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Unità di Endocrinologia Molecolare - Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

Definire prevalenza e tipo di lesioni organiche endocraniche nei bambini di sesso maschile con pubertà precoce centrale (PPC) ed identificarne possibili predittori clinici e biochimici.

### METODI

Sono stati inclusi in questo studio monocentrico i bambini con diagnosi di PPC. In presenza di patologie del sistema nervoso centrale (SNC), sindromi genetiche o altre endocrinopatie precedentemente diagnosticate abbiamo considerato la PPC come secondaria (sPPC), mentre i restanti casi come PPC isolata (iPPC). Tutti i pazienti con iPPC sono stati sottoposti a RMN ipotalamo-ipofisaria e l'esito è stato suddiviso in: normale, incidentaloma e lesione organica.

### RISULTATI

Dei 64 bambini inclusi, 78.1% (50/64) avevano una diagnosi di iPPC. I pazienti con iPPC, quando confrontati a quelli con sPPC, mostravano al momento della diagnosi una statura DS maggiore ( $p=0.014$ ), livelli più elevati di BMI DS ( $p=0.037$ ) e livelli inferiori di prolattina ( $p=0.001$ ), dati probabilmente correlabili alle patologie sottostanti nei pazienti con sPPC. Tra i bambini con iPPC nel 78% dei casi (39/50) la RMN era normale, il 10% (5/50) presentavano incidentalomi ed il 12% (6/50) lesioni organiche, rappresentate da 3 microadenomi (2 dei quali non riconfermati successivamente), 2 amartomi ipotalamici ed 1 ganglioglioma. Poiché i microadenomi sono frequentemente considerati incidentalomi nella popolazione pediatrica (in particolare tra i pazienti con PPC), dopo averli esclusi dalle lesioni organiche, la prevalenza di quest'ultime nei pazienti con iPPC diminuiva al 6%. Il follow-up radiologico delle lesioni organiche ha mostrato la loro stabilità per circa 2 anni. Nessun parametro predittivo di lesioni organiche è stato identificato nel nostro studio.

### CONCLUSIONI

Nella PPC maschile le lesioni organiche venivano riportate in circa il 40% dei casi; studi più recenti hanno mostrato come la prevalenza si riduca al 20-29%, escludendo pazienti con patologie note del SNC. Il nostro studio mostra come questa percentuale sia ancora inferiore e sia simile a quella del sesso femminile, se si escludono anche i pazienti con condizioni predisponenti precedentemente diagnosticate. Al momento, tuttavia, non è possibile confermare il ruolo di età di insorgenza della pubertà, età ossea, BMI, picco di LH e livelli di testosterone come predittori di lesioni organiche.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 272 - OBESITÀ E SOMATOMEDINE: UNA COMPLESSA E NON CHIARA RELAZIONE

*Rosa Lapolla*<sup>(1)</sup> - *Irene Rutigliano*<sup>(2)</sup> - *Sara Gorgoglione*<sup>(3)</sup> - *Antonio Marseglia*<sup>(2)</sup> - *Lazzarina Russo*<sup>(2)</sup>  
*Maria Pastore*<sup>(2)</sup> - *Michele Pellegrino*<sup>(2)</sup> - *Mario D'altilia*<sup>(2)</sup> - *Michele Carmine Sacco*<sup>(2)</sup>

*UTIN - Neonatologia, Ospedale San Carlo, Potenza, Italia*<sup>(1)</sup> - *Pediatria, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia*<sup>(2)</sup> - *Pediatria, Università di Foggia, Foggia, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Il tessuto adiposo presenta un effetto sulla secrezione dell'ormone della crescita, ma le eventuali relazioni tra insulin like growth factor-1 (IGF1) e IGF1-binding-protein-3 (IGFBP-3) non sono attualmente chiare. Diversi studi hanno suggerito un ruolo della IGF1 nel modulare la funzione adipocitaria e le evidenze attuali supportano una relazione tra IGF1 e IGFBP-3 e il cluster della sindrome metabolica nei soggetti adulti. Lo scopo del nostro studio è analizzare l'eventuale relazione tra IGF1, IGFBP-3, adiposità e le sue conseguenze metaboliche.

### METODI

Abbiamo raccolto i dati antropometrici ed ematochimici relativi a profili lipidico, PCR, insulinemia, HOMA index, Curva da carico glucidico, IGF1, IGFBP-3 (con relativo z-score) di 63 soggetti: 43 bambini obesi (età media 10.7±2.9 aa) e 20 bambini normopeso (età media 10.3±3.2 aa). L'adiposità viscerale è stata valutata tramite calcolo della waist-to-height ratio (WtHR). La diagnosi di sindrome metabolica (MS) realizzata tramite i criteri di Cook. L'analisi statistica condotta con SPSS v 22.

### RISULTATI

IGFBP-3 ( $p=0.029$ ), insulinemia ( $p=0.026$ ) e HOMA index ( $p=0.04$ ) risultavano maggiori nei bambini in eccesso ponderale rispetto ai controlli. Nei bambini obesi (e non nella popolazione controllo), inoltre, IGF-I z-score era correlata negativamente con la WtHR ( $r=-0.358$ ,  $p=0.021$ ) e PCR ( $r=-0.337$ ,  $p=0.036$ ), anche dopo correzione dei parametri per stadio puberale. I livelli di IGFBP-3 SDS erano positivamente correlati con il numero di caratteristiche di MS presentate da ciascun paziente ( $r=0.304$ ,  $p=0.019$ ). In particolare, i livelli medi di IGF1-SDS della popolazione in eccesso ponderale risultavano statisticamente più bassi nei soggetti con alterata tolleranza glucidica ( $-2.15±0.55$  vs  $-0.78±0.79$ ,  $p=0.026$ ) mentre i livelli medi di IGFBP-3 SDS erano maggiori nei soggetti con ipertrigliceridemia ( $0.66±0.51$  mg/dl vs  $0.30±0.29$ ,  $p=0.007$ ).

**CONCLUSIONI** Una relazione inversa sembrerebbe essere presente tra i livelli di IGF1 e l'adiposità viscerale nella nostra analisi: minori concentrazioni di IGF1 correlerebbero con maggiore rischio metabolico nella popolazione pediatrica. Ulteriori studi sono necessari per comprendere il ruolo, diretto o indiretto, di IGF-1 nella regolazione dello sviluppo del tessuto adiposo e dell'omeostasi glucidica, anche come definizione delle disfunzioni metaboliche obesità-relate.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 273 - PREVALENZA E CARATTERIZZAZIONE DELLE ALTERAZIONI RETINICHE IN UNA COORTE DI BAMBINI CON OBESITÀ O SOVRAPPESO

*Stefania Pedicelli*<sup>(1)</sup> - *Carla Bizzarri*<sup>(1)</sup> - *Sarah Bocchini*<sup>(1)</sup> - *Antonino Romanzo*<sup>(2)</sup> - *Stefano Cianfarani*<sup>(3)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(1)</sup>

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, U.O.C. di Endocrinologia e Diabetologia, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, U.O.C. di Oftalmologia - Dipartimento di Chirurgia, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS - Università di Roma Tor Vergata, Unità di Endocrinologia Molecolare, Roma, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

Valutare i primi segni oculari di ipertensione arteriosa tramite retinografia in una coorte di bambini con obesità (BMI >95°) o sovrappeso (BMI >85°), definendo la prevalenza delle alterazioni retiniche e caratterizzando i pazienti.

### METODI

Tutti i soggetti di questo studio monocentrico sono stati sottoposti a retinografia, valutazione auxologica, misurazione della pressione arteriosa, OGTT, valutazione del profilo lipidico, ECG e MOC-DEXA per valutazione della composizione corporea.

### RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 115 bambini (59 maschi) di età 12.83±1.96 anni: 105 pazienti (91.3%) avevano una retinografia normale o alterazioni aspecifiche dei vasi retinici (Gruppo A), 7 (6.1%) mostravano segni di retinopatia ipertensiva (in 1 caso papilledema) e sono stati inclusi nel gruppo B, i restanti 3 (2.6%) avevano altri tipi di alterazioni (es. coloboma o nevo coroideale). L'analisi statistica tra il gruppo A e B ha mostrato che i pazienti del gruppo B presentavano livelli significativamente più alti di BMI (29.9±3.5 vs 33.4±6.3 kg/m<sup>2</sup>; p=0.018), BMI SDS (2.5±0.7 vs 3.3±1.4; p=0.006), circonferenza addominale (CA) (100.9±10.4 vs 109.6±15.3 cm; p=0.042), circonferenza del polso (17.3±1.1 vs 18.4±2.1 cm; p=0.024), rapporto CA/statura (0.6±0.0 vs 0.7±0.1; p=0.007) e glicemia a 120' durante OGTT (110.1±19.9 vs 128.9±25.0; p=0.019). Nessuna differenza statisticamente significativa tra gruppo A e B è stata riscontrata nella pressione arteriosa o in base al sesso. Tre dei 7 pazienti del Gruppo B erano in sovrappeso, ma non obesi. Tutte le retinografie patologiche eccetto una erano state inoltre riscontrate in pazienti puberi; l'unico paziente prepubere con un quadro di retinografia patologica aveva un'obesità complessa. Nessuna alterazione all'ECG è stata diagnosticata nel gruppo B.

### CONCLUSIONI

L'aumento di incidenza dell'obesità pediatrica pone l'attenzione sulla diagnosi precoce delle possibili complicanze correlate alla sindrome metabolica (obesità viscerale, dislipidemia, ipertensione ed alterazioni del metabolismo glucidico). Le alterazioni retiniche potrebbero rappresentare un segno precoce di ipertensione nei bambini con sovrappeso o obesità, anche a fronte di livelli pressori normali alle misurazioni occasionali.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 274 - LE COMPLICANZE ENDOCRINOLOGICHE DEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI: ANALISI DELLA NOSTRA CASISTICA

Irene Rutigliano <sup>(1)</sup> - Saverio Ladogana <sup>(2)</sup> - Michela Casolino <sup>(3)</sup> - Angelica Dirodi <sup>(3)</sup> - Annamaria D'antuono <sup>(3)</sup>  
Michele Conoscitore <sup>(3)</sup> - Francesca Romana Consiglio <sup>(3)</sup> - Annamaria Borrelli <sup>(3)</sup> - Michele Carmine Sacco <sup>(1)</sup>

Pediatria, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia <sup>(1)</sup> - Oncologia Pediatrica, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia <sup>(2)</sup> - Pediatria, Università di Foggia, Foggia, Italia <sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

La sopravvivenza dei pazienti pediatrici con patologia onco-ematologica sta progressivamente aumentando. I dati della letteratura evidenziano che oltre il 40% dei Cancers Survivors (CSS) presenterà complicanze endocrinologiche. Scopo dello studio: valutare le complicanze endocrine più comuni nei CSS.

### METODI

Abbiamo raccolto, retrospettivamente, i dati anamnestici e clinici di 43 pazienti CSS pervenuti in follow up presso il nostro ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica. L'analisi statistica è stata condotta con software SPSS v 22.

### RISULTATI

La popolazione della nostra analisi era costituita da 41.9% pazienti di sesso maschile e 58.1% di sesso femminile ( $p=0.286$ ), età media all'ultima osservazione  $12.5\pm 4.4$  aa, mediana di follow up 5 anni circa. Le patologie onco-ematologiche di più frequente riscontro risultavano: la leucemia linfoblastica acuta (27.5%) e il medulloblastoma (22.5%). Il valore medio di z-score altezza era pari a  $-1.79 \pm 2$  DS: il 50% dei soggetti di sesso maschile e il 40% di sesso femminile presentava bassa statura, ma solo 5 soggetti (tutte femmine) avevano un quadro di deficit di GH. Il 19.4% dei pazienti analizzati presentava uno stato nutrizionale di magrezza, ma il 22.6% e il 12.9% risultavano, rispettivamente, in sovrappeso e francamente obesi. Dei soggetti obesi, 3 femmine avevano sviluppato sindrome metabolica. Le complicanze di più frequente riscontro sono state: ipogonadismo isolato (19.4%), ipotiroidismo (19.4%), ipogonadismo associato a ipotiroidismo (12.9%). L'ipogonadismo, prevalentemente ipergonadotropo, interessava il 30% della popolazione: il 38.1% dei soggetti di sesso femminile e il 23.5% dei soggetti di sesso maschile ( $p=0.337$ ).

### CONCLUSIONI

La nostra analisi evidenzia l'elevata presenza di comorbidità endocrinologiche nella popolazione dei CSS già ad un follow up a breve termine. Un approccio multidisciplinare, sin dal momento della diagnosi di neoplasia, è auspicabile per migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 276 - CASO CLINICO: CALCIFICAZIONI SOTTOCUTANEE DA CAUSA NON DETERMINATA

*Irene Rutigliano - Pasquale Pio Maccarone - Carmela De Meco - Filomena Frascolla - Antonio Marseglia - Maria Pastore  
Michele Pellegrino - Lazzarina Russo - Mario D'Altilia - Michele Carmine Sacco*

*Pediatria, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

La deposizione di sali di calcio nella cute e nei tessuti sottocutanei, nota come calcinosis cutis, può sottendere molteplici disordini ed essere classificata in base all'etiopatogenesi in distrofica, metastatica, iatrogena, idiopatica e calcifilassi. Storia clinica: paziente di sesso femminile, dall'età di 4 anni comparsa di placche eritematose agli arti inferiori, a consistenza aumentata, con difficoltà alla deambulazione, rimosse con recidiva. Giunge alla nostra osservazione a 10 e 10/12 con placche nodulari, di consistenza dura, a limiti netti, mobili sui tessuti sottostanti ad arti inferiori e gluteo dx, ulcerate e secernenti materiale biancastro in corrispondenza del ginocchio destro.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Agli esami ematochimici pANCA e ASMA positivi (questi ultimi successivamente negativizzati), ANA negativi, VES lievemente aumentata, esami infettivologici e PCR negativi, emocromo, transaminasi, CK, Ca, ALP, PTH nella norma; incostante lieve iperfosfatemia. Le indagini ecografiche, RM e TC confermavano la presenza di lesioni calcifiche plurime a livello parasacrale, paracoccigeo e agli arti inferiori. La videocapillaroscopia indicava uno scleroderma pattern, con marcata riduzione della densità dei capillari e numerosi megacapillari. L'esame istologico delle lesioni asportate chirurgicamente evidenziava cute e tessuto fibroadiposo con diffusi depositi di calcio, delimitati da fibrosi stromale e da reazione flogistica cronica granulomatosa con cellule giganti plurinucleate da corpo estraneo. L'analisi mutazionale dei geni GNAS, FGF23, GALNT3, KLOTTH e SAMD9 risultava negativa.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il riscontro di calcificazioni sottocutanee implica una complessa diagnostica differenziale che prenda in considerazione condizioni secondarie ad insulti infiammatori, a disordini del metabolismo Ca/P, a patologie autoimmuni, quali scleroderma e dermatomiosite, e a patologie rare ereditarie (Pseudoipoparatiroidismo, Eteroplasia ossea progressiva, Calcinosi tumorale familiare iperfosfatemica-normofosfatemica). Il caso qui descritto è ancora in cerca di una diagnosi definitiva, per la presenza di una situazione clinico-laboratoristica-strumentale di non univoca interpretazione.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 277 - SINDROME ROHHADNET: CLINICA, IMMUNOLOGIA E GENETICA

*Flavia Napoli*<sup>(1)</sup> - *Ramona Tallone*<sup>(2)</sup> - *Enrica Bertelli*<sup>(2)</sup> - *Anna Elsa Maria Allegri*<sup>(1)</sup> - *Sara Notarnicola*<sup>(2)</sup>  
*Alice Grossi*<sup>(3)</sup> - *Tiziana Bachetti*<sup>(3)</sup> - *Hacohen Yael*<sup>(4)</sup> - *Leslie Jacobson*<sup>(4)</sup> - *Angela Vincent*<sup>(4)</sup> - *Isabella Ceccherini*<sup>(3)</sup>  
*Mohamad Maghnie*<sup>(2)</sup>

*Istituto Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(1)</sup> - *Istituto Giannina Gaslini - Università degli Studi di Genova, Clinica Pediatrica, Genova, Italia*<sup>(2)</sup> - *Istituto Giannina Gaslini - Università degli Studi di Genova, U.O.C. Genetica Medica, Genova, Italia*<sup>(3)</sup> - *Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, United Kingdom, Oxford, Regno Unito*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

La sindrome ROHHADNET (obesità a rapida insorgenza con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione, disregolazione autonoma e tumori della cresta neurale) si manifesta tra i 2 e i 4 anni di vita in bambini che in precedenza avevano avuto sviluppo normale. È stata suggerita un'etiologia autoimmune per l'associazione con tumori neurali. Nonostante il sospetto di un'etiologia genetica, non sono stati ancora identificati geni associati alla malattia. Scopo di questo studio è descrivere il fenotipo ROHHADNET, la presenza di autoimmunità, e identificare possibili geni candidati.

### METODI

Sono stati indagati sette pazienti, in 6 di questi i livelli sierici di diversi anticorpi contro i recettori neurali; il liquor è stato testato per bande oligoclonali in 6 pazienti. In due "trio" paziente-genitori è stato effettuato exome sequencing.

### RISULTATI

I pazienti avevano anamnesi negativa fino ai 2-4 anni di vita, quando hanno sviluppato rapido aumento di peso, iperprolattinemia, disonia, problemi comportamentali o alterazioni EEG (71%). È stata diagnosticata insufficienza surrenalica centrale in 4 pazienti (67%) e in 7 pazienti (100%) apnee centrali, con avvio di una ventilazione non invasiva. Tutti i pazienti avevano deficit di GH, 2 pazienti avevano pubertà precoce centrale (29%), 6 pazienti (86%) hanno presentato ipotiroidismo centrale (1 transitorio). La RM encefalo non era significativa. Una massa retroperitoneale è stata diagnosticata in 4 pazienti (67%), con diagnosi istologica di ganglioneuroma in 3 pazienti. La ricerca di autoanticorpi sierici contro recettori neuronali è risultata negativa in tutti i pazienti esaminati. Liquor e siero sono risultati positivi per bande oligoclonali in 3 pazienti su 6 (50%), di cui uno affetto da ganglioneuroma. L'exome sequencing non ha identificato varianti de novo nella stessa regione codificante nei due pazienti esaminati.

### CONCLUSIONI

Abbiamo valutato i marcatori di encefalite autoimmune nel siero dei pazienti con ROHHADNET. I risultati di questo studio sono stati negativi, ma i test sul liquor hanno mostrato attivazione autoimmune in tre pazienti. Le indagini genetiche non hanno al momento identificato mutazioni patogenetiche. Ulteriori studi sono in corso al fine di valutare meglio lo stato autoimmune di questi pazienti, e il possibile ruolo di mutazioni in regioni non codificanti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 278 - CASO CLINICO: SINDROME DI TURNER E GONADOBLASTOMA: QUANDO LA DIAGNOSI ARRIVA IN RITARDO

*Angelica Dirodi<sup>(1)</sup> - Irene Rutigliano<sup>(2)</sup> - Michela Casolino<sup>(1)</sup> - Mariantonietta Borrelli<sup>(1)</sup> - Michele Conoscitore<sup>(1)</sup>  
Annamaria D'antuono<sup>(1)</sup> - Francesca Romana Consiglio<sup>(1)</sup> - Raffaella De Santis<sup>(3)</sup> - Antonio Marseglia<sup>(2)</sup>  
Michele Carmine Sacco<sup>(2)</sup>*

*Pediatria, Università di Foggia, Foggia, Italia<sup>(1)</sup> - Pediatria, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia<sup>(2)</sup>  
Oncologia Pediatrica, IRCCS, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia<sup>(3)</sup>*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

La presenza di materiale derivativo del cromosoma Y è descritta nel 6-14% delle pazienti affette da Sindrome di Turner (ST), la sua evenienza pone un elevato rischio di sviluppare gonadoblastoma. Paziente di 14 aa e 10/12, sesso femminile, giunge alla nostra per scarso accrescimento staturale e mancata progressione puberale. Nulla di significativo all'anamnesi familiare e personale. Altezza -3DS (TG -1.26 SDS), peso 25°-50°pc, cubito valgo e IV metacarpo corto. Pubarca IV stadio e telarca II stadio.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami ematochimici denotavano: emocromo, chimica clinica e funzionalità tiroidea nella norma, FSH 83.44 mcUI/ml, LH 27.3 mcUI/ml. L'esame ultrasonografico dell'addome rilevava utero antiversoflesso con dl 50 mm, ovaio destro non apprezzabile, il sinistro di contenute dimensioni 14.5x5.4 mm, reni e vie urinarie nella norma. Rx mano per età ossea compatibile con età anagrafica, IV metacarpo corto.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Le stimate della ragazza e gli esami eseguiti direzionavano francamente verso la diagnosi di ST, confermata dal cariotipo: cariogramma 45,X. L'analisi genetica per ricerca SRY evidenziava la presenza di amplificazione della sequenza SRY. E' stato dunque programmato intervento di gonadectomia profilattica, dopo ampia discussione con la famiglia inizialmente senza la ragazza e poi in sua presenza, con supporto psicologico. Nel mese di maggio 2016, la ragazza è stata sottoposta ad asportazione delle gonadi, il cui esame istologico ha segnalato: "Gonadoblastoma bilaterale dell'ovaio con focale estensione extraovarica; salpinge esente da alterazioni di rilievo (classificazione UICC 2009: pT1c)". La valutazione centralizzata dei preparati istologici, secondo protocollo AIEOP, ha messo in evidenza aree di disgerminoma, per cui la ragazza ha effettuato chemioterapia. Un caso clinico di semplice risoluzione ha evidenziato un notevole poliedricità diagnostica. Tante le domande, complesse le risposte e i risvolti clinici e soprattutto psicologici, ma una, certa, affermazione "Turner Syndrome: do not miss this diagnosis".

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 279 - PREVALENZA DI DIFFERENTI PATOGENESI IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IN SOVRAPPESO O OBESI ALL'ESORDIO DEL DIABETE MELLITO

*Stefano Curto*<sup>(1)</sup> - *Oriana Bologna*<sup>(2)</sup> - *Daniela Furlan*<sup>(1)</sup> - *Anna Pecoraro*<sup>(1)</sup> - *Cristiana Indolfi*<sup>(1)</sup> - *Elena De Nitto*<sup>(1)</sup>  
*Nadia Tinto*<sup>(3)</sup> - *Alessia Piscopo*<sup>(1)</sup> - *Santino Confetto*<sup>(1)</sup> - *Angela Zanfardino*<sup>(1)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(1)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(1)</sup>

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Centro di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute Materno Infantile "G. D'Alessandro", Palermo, Italia*<sup>(2)</sup>  
*Università degli Studi di Napoli "Federico II", CEINGE - Biotecnologie avanzate, Napoli, Italia*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

La Campania è la regione italiana con la maggiore prevalenza di obesità pediatrica. Anche i pazienti con diabete neodiagnosticato sono spesso, in Campania, in sovrappeso o obesi. Scopo dello studio è descrivere la prevalenza delle forme di diabete a diversa patogenesi tra i pazienti in sovrappeso o obesi neodiagnosticati presso il nostro centro tra il 2014 ed il 2017.

### METODI

In tutti i pazienti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di diabete mellito effettuata negli ultimi 4 anni sono stati praticati i markers autoimmuni (GAD, IA2 e IAA), C-Peptide e calcolato il BMI z-score. Ai pazienti con markers autoimmuni negativi e familiarità per diabete è stata effettuata l'analisi genetica per diabete monogenico.

### RISULTATI

Dei 430 pazienti con diabete diagnosticati nel periodo in esame, 126 erano in sovrappeso o obesi (BMI Z-score >0,99), pari al 29,3%. Di questi 113 (90%) presentavano markers positivi. Nove casi (7%) presentavano markers negativi e C-peptide > 1,5 ng/dl (DMT2) mentre 4 pazienti (3%) presentavano diabete monogenico (1 paziente MODY-3 e 3 pazienti MODY-2). Il DMT2 rappresentava il 2% di tutti gli esordi di diabete negli anni studiati. Confrontando i nostri dati con le recenti casistiche nazionali, abbiamo riscontrato una pressoché equivalente incidenza di DMT1 nella popolazione in sovrappeso o obesa; meno frequente, in questa popolazione, risulta essere il diabete monogenico e più elevata la prevalenza di DMT2 (doppia rispetto a quella nazionale).

### CONCLUSIONI

In una popolazione ad elevata prevalenza di sovrappeso/obesità come quella campana, il BMI elevato alla diagnosi, pur facendo sospettare il diabete tipo 2, non consente di escludere la diagnosi di diabete tipo 1 e di diabete monogenico.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 280 - QUANDO FOCALIZZARE L'ATTENZIONE SULLA DIAGNOSI DI SINDROME METABOLICA NEI BAMBINI OBESI: UN AIUTO DALLA PLICOMETRIA

*Rosa Lapolla*<sup>(1)</sup> - *Irene Rutigliano*<sup>(2)</sup> - *Michele Carmine Sacco*<sup>(2)</sup>

*U.O. UTIN-Neonatologia, AOR San Carlo, Potenza, Italia*<sup>(1)</sup> - *U.O. Pediatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Foggia), Italia*<sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

La prevalenza di sindrome metabolica (SM) varia considerevolmente a seconda dei criteri utilizzati. Sebbene siano state proposte numerose definizioni in età pediatrica, non esiste consenso unanime. Si discute su quali siano le componenti più significative nella definizione. L'obiettivo del nostro studio è individuare, nei bambini obesi, un parametro di facile riscontro, che individui i soggetti più esposti al rischio cardio-metabolico.

### METODI

Abbiamo studiato 43 bambini obesi (21M, età media=10.7±2.9aa). La valutazione clinica includeva parametri antropometrici: peso, altezza, circonferenze, la waist-to-height ratio -WtHR-, pliche cutanee. Il laboratorio analizzava: profilo lipidico e glucidico, insulinemia. Sono stati considerati i criteri diagnostici di SM di Cook, Weiss e IDF.

### RISULTATI

Abbiamo diagnosticato: 25 bambini con SM secondo Cook (età media=10,2±3,17aa); 8 secondo Weiss (età media=11,06±3,63aa); 8 secondo IDF (età media=12,89±1,33aa). Gli obesi con diagnosi di SM (PZ) (criteri di Cook, Weiss e IDF) presentavano, rispetto ai bambini senza SM (CTR), parametri significativamente maggiori di: plica bi capitale (p=0.02, p=0.003, p=0.003, rispettivamente); plica tricipitale (p=0.02, p=0.008, p=0.005, rispettivamente), plica sottoscapolare (PS) (p=0.003, p=0.009, p=0.001, rispettivamente), WtHR (p=0.004, p<0.001, p<0.001, rispettivamente), insulina (p=0.002, p=0.001, p=0.05, rispettivamente). Il BMI non differiva tra gli obesi con o senza SM secondo Cook (p=0.197). Tra i parametri significativi, la PS è risultato il miglior predittore per la diagnosi di SM secondo Cook (adjusted R<sup>2</sup>=0.243, p=0.001). Il BMI è utile per la diagnosi di obesità e la PS correla con il BMI (p<0.001). Tuttavia non essendoci differenza nel BMI tra PZ e CTR, non può essere utilizzato come unico parametro per individuare la SM. Abbiamo ulteriormente approfondito l'analisi della PS con curva ROC (AUC=0.771), individuando un cut-off pari a 30,5 mm per la diagnosi di SM (sensibilità=79%, specificità=65%).

### CONCLUSIONI

I criteri diagnostici per la SM in età pediatrica sono discussi. È importante focalizzare l'attenzione sui bambini che già presentano fattori di rischio, quali l'obesità, cercando di utilizzare metodi facili, ripetibili, veloci ed economici. Nelle diverse definizioni di SM utilizzate, abbiamo individuato dei parametri significativamente più elevati nei PZ rispetto ai CTR. La PS è risultato il miglior predittore per la diagnosi di SM secondo Cook. In questa popolazione abbiamo, quindi, dimostrato come la PS possa rappresentare un semplice ed economico metodo di screening su vasta scala per individuare bambini obesi a maggior rischio di SM.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 281 - CASO CLINICO: DIAGNOSI TARDIVA DI DEFICIT DI P450 OSSIDO-REDUTTASI IN UN PAZIENTE CON DEFICIT DI ARGININOSUCCINICO LIASI

*Nicola Improda*<sup>(1)</sup> - *Raffaella Di Mase*<sup>(1)</sup> - *Stefan Wudy*<sup>(2)</sup> - *Giancarlo Parenti*<sup>(3)</sup> - *Lilia Baldazzi*<sup>(4)</sup> - *Flavia Barbieri*<sup>(1)</sup>  
*Ida D'acunzo*<sup>(1)</sup> - *Donatella Capalbo*<sup>(1)</sup> - *Sara Alfano*<sup>(1)</sup> - *Mariacarolina Salerno*<sup>(1)</sup>

*Università Federico II di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, UOS di Endocrinologia Pediatrica, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup>  
*Justus-Liebig-University, Steroid Research & Mass Spectrometry Unit, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Giessen, Germania*<sup>(2)</sup> - *Università Federico II di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, UOS di Malattie Genetiche e Metaboliche, Napoli, Italia*<sup>(3)</sup> - *Università Sant'Orsola Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Bologna, Italia*<sup>(4)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO

Il paziente, un maschio, era nato da genitori non consanguinei con peso 3.35 kg. All'età di 3 anni riceveva diagnosi di Argininosuccinico Liasi (ALD) (mutazione p.V178M in omozigosi) in seguito alla diagnosi nel fratello maggiore. Nonostante una buona aderenza alla dieta, durante il follow-up il paziente presentava assenze (7 anni), cheratocorno (7.5 anni), atrofia del nervo ottico e acustico (8 e 11 anni, rispettivamente), non tipiche dell'ALD. Veniva riferito all'età di 17.4 anni per bassa statura (altezza -2.02 SDS; bersaglio genetico 0.46 SDS; età ossea di 13 anni), ritardo puberale (P2, volume testicolare 10 ml; pene lungo 7.2 cm). Non si riscontravano malformazioni scheletriche.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Il work-up diagnostico mostrava LH 14.3mU/ml; FSH 16.1mU/ml; ACTH 222pg/ml; DHEA-S 41ug/dl (80-560); Androstenedione <0.3ng/ml (1.1-3.5); 17-OHP 28.75ng/ml (0.5-2.1); Testosterone 100 ng/dl; Progesterone 21.1 ng/ml; Cortisolo 90ng/ml; elettroliti nella norma; Renina 36.4pg/ml (0.9-20). Il profilo degli steroidi urinari mostrava segni di deficit di 21-idrossilasi and 17-idrossilasi, mentre il test da stimolo con ACTH mostrava una ridotta riserva di cortisolo (picco 69 ng/ml).

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Le indagini praticate depongono per una diagnosi di deficit di POR, e in base al risultato dell'ACTH test si prescriveva idrocortisone. Per l'assenza di progressione puberale veniva inoltre prescritto testosterone. L'indagine molecolare del gene POR è tuttora in corso.

### CONCLUSIONI

Il nostro caso evidenzia l'eterogeneità fenotipica del deficit di POR. Infatti, sebbene tale difetto generalmente causa genitali ambigui in entrambi i sessi e alterazioni scheletriche caratteristiche della sindrome di Antley-Bixler, raramente può presentarsi con segni tardivi e sfumati, quali ritardo puberale e/o infertilità. Riportiamo per la prima volta un paziente nato da genitori non consanguinei affetto contemporaneamente da ALD e deficit di POR, due rare patologie autosomico-recessive. La caratterizzazione del genotipo di POR e della sua attività enzimatica aiuterà a chiarire l'eventuale relazione intercorrente tra queste due condizioni.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 283 - LA RIDUZIONE PROGRESSIVA DEL PICCO DI CORTISOLO DURANTE ITT IN BAMBINI AFFETTI DA GHD DURANTE TERAPIA CON GH PUÒ CONSIDERARSI UN'INIZIALE SPIA DI IPOSURRENALISMO?

*Alessandro Cirese - Stefano Radellini - Jessica Bianco - Carla Giordano*

*Università degli Studi di Palermo, Sezione di Endocrinologia, Palermo, Italia*

### OBIETTIVI e METODI

L'Endocrine Society raccomanda una valutazione surrenalica in pazienti affetti da GHD sia alla diagnosi che durante terapia, anche in caso di apparente normalità dell'asse surrenalico, per i noti effetti del GH sul metabolismo del cortisolo tramite la sua azione inibente sulla 11beta-HSD1. Per tale motivo, se da un lato la condizione di GHD può mascherare un iposurrenalismo, la terapia con GH potrebbe al contrario slatentizzarlo. I dati in letteratura non sono univoci, soprattutto in caso di GHD idiopatico.

Scopo di questo studio prospettico è stato quello di valutare la funzionalità surrenalica alla diagnosi e durante terapia con GH in 16 bambini ( $11.2 \pm 1.2$  aa) con GHD idiopatico tramite dosaggio di Na, K e cortisolo durante ITT. La stessa valutazione è stata eseguita in baseline in 13 bambini con bassa statura costituzionale, appaiati per età, statura e BMI, considerati controlli sani (CS).

### RISULTATI

In baseline, il gruppo GHD mostrava più bassi valori di VCS ( $-3.1 \pm 1.7$  vs.  $-0.3 \pm 0.6$  DS;  $p=0.002$ ), GH durante ITT ( $4.6 \pm 4.1$  vs.  $8.8 \pm 3.6$   $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0.003$ ), GH durante test al glucagone ( $4.4 \pm 3.7$  vs.  $11.8 \pm 3.7$   $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0.001$ ) e IGF-1 ( $97 \pm 26$  vs.  $208 \pm 75$   $\mu\text{g/l}$ ,  $p<0.001$ ) rispetto ai CS. Nessuna differenza si è evidenziata nei livelli di cortisolo basale ( $10.6 \pm 5.4$  vs.  $10.8 \pm 5.4$   $\mu\text{g/dl}$ ;  $p=0.939$ ) e del suo picco dopo ITT ( $21.3 \pm 4.7$  vs.  $19.3 \pm 2.6$   $\mu\text{g/dl}$ ;  $p=0.236$ ) tra i due gruppi. Nel gruppo GHD, oltre all'aumento significativo della VCS e dei livelli di IGF-1, si è verificata una riduzione progressiva significativa del picco di cortisolo durante ITT sia a 6 ( $17.6 \pm 4.4$   $\mu\text{g/dl}$ ;  $p=0.006$  vs. baseline) che a 12 mesi ( $14.8 \pm 2.4$   $\mu\text{g/dl}$ ;  $p=0.002$  vs. 6 mesi,  $p<0.001$  vs. baseline), senza alcuna modifica significativa di cortisolo basale, elettroliti e valori pressori. Nessun bambino ha manifestato segni o sintomi clinici significativi, in nessuno si è iniziata terapia corticosteroidica e tutti stanno continuando regolarmente il follow-up, con una prudenza clinica maggiore nei bambini con picco di cortisolo  $< 18$   $\mu\text{g/dl}$  e istruendo i genitori sulla potenziale clinica dell'iposurrenalismo.

### CONCLUSIONI

I dati su un più ampio numero di pazienti ma soprattutto un più lungo follow-up chiariranno se la riduzione del picco di cortisolo debba considerarsi un'iniziale spia di iposurrenalismo.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 284 - CASO CLINICO: LE MILLE FACCE DELL'ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS E NON SOLO

*Enrica Bertelli*<sup>(1)</sup> - *Flavia Napoli*<sup>(2)</sup> - *Diana Oliveira*<sup>(3)</sup> - *Nicola Minuto*<sup>(4)</sup> - *Natascia Di Iorgi*<sup>(2)</sup> - *Alessandra Maggioni*<sup>(5)</sup>  
*Paola Diana*<sup>(5)</sup> - *Giuseppe D'annunzio*<sup>(4)</sup> - *Mohamad Maghnie*<sup>(2)</sup>

*IRCCS G. Gaslini, Istituto Giannina Gaslini/Università Genova/Clinica Pediatrica Endocrinologia, Genova,*<sup>(1)</sup> - *IGG, Endocrinologia, Genova,*<sup>(2)</sup> - *Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra, Coimbra,*<sup>(3)</sup> - *IGG, Diabetologia, Genova,*<sup>(4)</sup> - *IGG, Università di Genova, Genova,*<sup>(5)</sup>

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Maschio di 7 anni con poliuria e polidipsia, interpretata dopo test d'assetamento, come polidipsia primaria. A 14 anni, diagnosticato diabete insipido centrale e riscontro di ipertransaminasemia, inizialmente attribuita ad esito di infezione da EBV, successivamente definita epatopatia colestatica anitterica. Ecograficamente diffusa epatosteatosi e splenomegalia. A 16 anni riscontro di ipernatriemia, dispnea lentamente progressiva, associata a ritardo di crescita e pubertà. Documentati deficit ipofisari multipli (ipogonadismo ipogonadotropo, ipotiroidismo secondario, insufficienza cortico-surrenalica secondaria, sospetto deficit di GH) con diabete insipido centrale. Rivalutato in seguito a richiesta di seconda opinione.

### IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Istiocitosi a cellule di Langerhans(LCH).

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

La RM encefalo mostrava formazione espansiva solida diencefalo-ipotalamica(17mm) compatibile con regione gliale eteroplastica. L'analisi istologica non ha dato esito neoplastico certo. Considerato il peggioramento polmonare, il paziente, dopo TC torace che mostrava formazioni cistiche e "ground glass", eseguiva biopsia polmonare diagnostica per localizzazione di istiociti a cellule di Langerhans.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

A causa della compromissione multiorgano (polmone, SNC, fegato, rene), intrapresa terapia secondo protocollo LCH III con prednisone e vinblastina per 6 settimane. Dopo una settimana riscontro di glicemia 400mg%, senza chetosi, assenti autoanticorpi. Diagnosticato diabete mellito secondario a steroide ad alte dosi e favorito dalla coesistente obesità, steatosi epatica, insulino-resistenza. Iniziata terapia insulinica multiiniezione ad alte dosi (>1U/kg/die), quindi mediante microinfusore e sensore glicemico, con repentino miglioramento, assenza di squilibri glicemici e successiva riduzione sino a sospensione dell'insulina. Per coesistenza di importante dislipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia totale ed LDL; basso HDL) avviata terapia ipocolesterolemizzante (simvastatina+ezetimibe). E' riportata la comparsa di insulinoresistenza sino allo sviluppo di diabete mellito in corso di chemioterapia. L'utilizzo del microinfusore, anche se per un breve periodo, ha permesso la normalizzazione del compenso glicometabolico prevenendo le possibili complicanze della cronica iperglicemia.

Attualmente, il paziente ha ricevuto nuovo ciclo del protocollo LCH III (vincristina+citarabina) per risposta non ottimale. Ricoverato per insufficienza respiratoria, si riscontravano falde di pneumotorace bilaterale. Quadro RM stabile.

La diagnosi tardiva di LCH multisistemica mette a rischio la vita del paziente per la possibilità di compromissione irreversibile del quadro.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 285 - FATTORI ANTROPOMETRICI E METABOLICI IN GRADO DI INFLUENZARE I LIVELLI DI FILTRATO GLOMERULARE NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI OBESI

*Anna Di Sessa - Pierluigi Marzullo - Anna Grandone - Anna Pecoraro - Stefano Guarino - Emanuele Miraglia Del Giudice  
Laura Perrone*

*Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica, AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia*

### OBIETTIVI

Negli ultimi anni si è osservato un notevole incremento di prevalenza di malattia renale terminale in età adulta e l'incremento della prevalenza di obesità è ritenuta esserne una delle cause principali. Scopo del nostro studio è stato valutare in una popolazione di bambini ed adolescenti obesi quali fattori antropometrici e metabolici possano modulare i valori di filtrato glomerulare (eGFR).

### METODI

Sono stati arruolati 2957 bambini ed adolescenti (età media  $10.3 \pm 2.94$  anni) obesi (BMI-SDS medio  $2.9 \pm 0.86$ ) ed esclusi i soggetti con concomitante assunzione di farmaci, quadri sindromici e sospetta nefropatia cronica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione antropometrica e metabolica (includendo il calcolo di HOMA e WBISI). L'eGFR è stato calcolato secondo la formula di Schwarz.

### RISULTATI

All'analisi univariata l'eGFR mostrava una significativa correlazione positiva con BMI-SDS ( $r 0.32$ ;  $p < 0.001$ ), W/Hr ( $r 0.23$ ;  $p < 0.001$ ), WBISI ( $r 0.24$ ;  $p < 0.001$ ) e negativa con i valori di pressione arteriosa sistolica ( $r -0.10$ ;  $p < 0.001$ ), età ( $r -0.64$ ;  $p < 0.001$ ), HOMA ( $r -0.16$ ;  $p < 0.001$ ) e trigliceridi ( $r -0.16$ ;  $p < 0.001$ ). Alla multivariata, correggendo l'analisi per sesso e sviluppo puberale ( $r 0.67$ ; F-ratio 92.22;  $p < 0.0001$ ), si confermava una significativa correlazione diretta con W/Hr ( $p < 0.0001$ ) e indiretta con pressione arteriosa sistolica ( $p < 0.0001$ ), età ( $p < 0.0001$ ) e trigliceridi ( $p = 0.0008$ ). Dividendo la popolazione in base ai livelli di trigliceridemia ( $>$  e  $< 110$  mg/dL), i pazienti con ipertrigliceridemia avevano eGFR ( $p < 0.001$ ), HDL ( $p < 0.001$ ) e ferritina ( $p < 0.02$ ) significativamente più bassi e età ( $p < 0.001$ ), BMI-SDS ( $p = 0.01$ ), pressione arteriosa sistolica ( $p = 0.001$ ), W/Hr ( $p < 0.001$ ), HOMA ( $p < 0.001$ ) ed ALT ( $p < 0.001$ ) più elevati rispetto ai pazienti con trigliceridi  $< 110$  mg/dL. Inoltre, la durata dell'obesità (in anni) correlava in maniera inversa con l'eGFR ( $p < 0.0001$ ).

### CONCLUSIONI

Nei bambini obesi i valori di eGFR sembrano essere correlati positivamente col grado di adiposità viscerale (espresso come W/Hr) e negativamente con la trigliceridemia. La durata dell'obesità, inoltre, sembra determinare una riduzione direttamente proporzionale dell'eGFR, suggerendo così una modulazione negativa sul filtrato glomerulare.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 286 - DUPLICAZIONE DI SHOX E BASSA STATURA: UN CASO CLINICO

*Chiara Maria Damia - Cristina Partenope - Roberta Pajno - Dario Gallo - Gemma Marinella - Lorenzo Fioretti  
Marco Pitea - Gianni Russo - Gabriella Pozzobon*

*Ospedale San Raffaele, Pediatria, Milano, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Pochi casi di duplicazione selettiva del gene SHOX sono stati descritti, evidenziando effetti variabili sulla statura. Riportiamo un caso di duplicazione del gene SHOX ed intera delezione del braccio lungo del cromosoma Y associati a severa bassa statura e futura azospermia. Bambino nato alla 40 SG, peso 3180 g, lunghezza 52 cm (AGA). Target genetico 179.1 (+0.42 SDS). Attualmente: età 13.3, peso 34.5 kg (-2.07 SDS), altezza 137 cm (-2.86 SDS, delta al target genetico -3.28 SDS), BMI 18.4 kg/m<sup>2</sup> (-0.73 SDS), SPAN/ALTEZZA 97%, TRONCO/ALTEZZA 52%, velocità di crescita 2.59 cm/anno su 5 mesi (-4.8 SDS). Armonico, non deformità di Madelung, non ipertrofia muscolare, cubito valgo, torace a corazza, aumentata distanza intermamillare. Età ossea: ritardata di 1.5 anni, non segni patologici a livello radiologico.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Data la negatività dello screening basale per iposomia (esami ematici generali nella norma) abbiamo ipotizzato deficit ormonale di ormone somatotropo oppure origine genetica della bassa statura.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Esami effettuati: screening per bassa statura negativo, adeguata funzionalità tiroidea, non deficit di GH (ITT 2.1 ng/ml, clonidina 12.9 ng/ml, glucagone 11.7 ng/ml, IGF1 261 ng/ml); LH 0.6 mU/ml, FSH 0.8 mU/ml, testosterone 0.79 ng/ml. RM encefalo, valutazione cardiologica e dello sviluppo intellettivo: normali. Cariotipo: duplicazione del braccio corto del cromosoma Y (dove è localizzato PAR1) e intera delezione del braccio lungo del cromosoma Y, nota per essere causativa di azospermia.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Tramite MLPA è stata evidenziata duplicazione di SHOX (duplicazione Yp11.32p11.2 e Yp11.2). Le persone con triplice copia del gene SHOX conseguente a trisomia dei cromosomi sessuali abitualmente si presentano con alta statura (Sindrome della Tripla X o Klinefelter), questa evenienza non è sempre vera in individui con microduplicazioni di PAR1 coinvolgenti SHOX o la regione regolatoria: i punti di rottura delle microduplicazioni possono alterare la complessa regolazione trascrizionale del gene stesso inducendo un'aploinsufficienza funzionale. Pertanto in questi pazienti il trattamento con GH può essere considerato per migliorare la crescita (come nel classico deficit del gene SHOX). Per quanto a noi noto solo un paziente affetto da duplicazione di SHOX è stato trattato con GH, con risultati soddisfacenti. Nel nostro paziente la duplicazione di SHOX può spiegare la bassa statura; il trattamento con GH è appena stato iniziato e la risposta non è ancora valutabile. Ulteriori risultati sono necessari per meglio definire questa condizione e fornire conclusioni sull'efficacia a lungo termine del trattamento con GH.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 287 - ANDAMENTO DEGLI ORMONI SESSUALI NELLA PREMATURITÀ. DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO TRASVERSALE

Joaquin Gutierrez-de-rubalcava <sup>(1)</sup> - Francesca Parata <sup>(1)</sup> - Nella Augusta Greggio <sup>(2)</sup> - Patrizia Zaramella <sup>(2)</sup>

Università degli Studi di Padova, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia <sup>(1)</sup> - Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Salute Donna Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento Salute Donna Bambino, Padova, Italia <sup>(2)</sup>

### OBIETTIVI

1) Identificare valori di normalità per sesso ed età gestazionale in neonati prematuri di FSH, LH, testosterone totale, 17beta-estradiolo, SHBG, AMH e inibina B. 2) Valutare l'influenza della terapia cortisonica sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. 3) Confrontare i dati dello studio con quelli presenti in letteratura.

### METODI

Studio trasversale in cui sono stati prelevati campioni di sangue arterioso e/o venoso da funicolo alla nascita e da sangue venoso periferico durante l'ospedalizzazione nell'Unità di Cure Intensive. L'analisi dei risultati è stato realizzato su 61 campioni, ottenuti da 31 maschi e 30 femmine con età gestazionale compresa tra 23<sup>+5</sup> e 39<sup>+5</sup> SG. Gli analiti misurati ed altre informazioni cliniche dei pazienti sono stati registrati in un database, inclusa la somministrazione di terapia steroidea prima della raccolta del campione.

### RISULTATI

Gli analiti FSH, testosterone totale, AMH ed inibina B hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due sessi. Si è evidenziato un primo picco di FSH prima della 28<sup>a</sup> SG nelle femmine e a 28-32 SG nei maschi, rispettivamente, ed un secondo picco dopo la 37<sup>a</sup> SG in entrambi i sessi. La LH ha mostrato un incremento dalla 28<sup>a</sup> SG nei maschi e dalla 37<sup>a</sup> nelle femmine. Gli elevati livelli di estradiolo misurati in entrambi i sessi sono di origine materno-placentare. Le gonadotropine sono inferiori nelle femmine trattate con terapia steroidea che nelle non trattate, mentre nei maschi le gonadotropine ed il testosterone non sono risultati influenzati dalla terapia. I livelli di AMH mostrano una chiara distinzione tra maschi e femmine, essendo quasi indettabili in queste ultime.

### CONCLUSIONI

I risultati preliminari dello studio trasversale confermano parzialmente i dati della letteratura. È stato usato il campionamento da sangue placentare come metodo non invasivo nei neonati. La prematurità non sembra che affetti significativamente il *trend* degli ormoni sessuali; sebbene sia stato possibile individuare una probabile anticipazione della minipubertà. Un maggior numero di campioni è tuttavia necessario per ottenere dei dati normativi per sesso ed età gestazionale degli ormoni sessuali nei neonati pretermine ed uno studio prospettico longitudinale potrebbe permettere di valutare gli *outcomes* dei bambini prematuri nella minipubertà e nella pubertà.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 288 - DIABETE INSIPIDO CENTRALE: AUTOIMMUNITÀ E PATOLOGIA IPOFISARIA IN PAZIENTI PEDIATRICI

*Enrica Bertelli*<sup>(1)</sup> - *Erika Calandra*<sup>(1)</sup> - *Flavia Napoli*<sup>(1)</sup> - *Annalisa Gallizia*<sup>(2)</sup> - *Annalisa Calcagno*<sup>(1)</sup> - *Patrizio Caturegli*<sup>(3)</sup>  
*Mohamad Maghnie*<sup>(1)</sup>

*IRCCS G. Gaslini, Istituto Giannina Gaslini/Università Genova/Clinica Pediatrica Endocrinologia, Genova*<sup>(1)</sup> - *IGG, Università di Genova, Genova*<sup>(2)</sup> - *Department of Molecular Microbiology and Immunology, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore*<sup>(3)</sup>

### OBIETTIVI

La presenza di anticorpi anti-ipofisi (antipituitary antibodies, APAs)- in particolare, rGH antibodies (rGH-Abs) e nGH antibodies (nGH-Abs)- viene valutata in pazienti con diabete insipido centrale (CDI) associati o meno a deficit ipofisari multipli, idiopatici o secondari. Lo scopo è di valutare la prevalenza di tali anticorpi in pazienti pediatrici e l'associazione tra espressione anticorpale e: eziologia del CDI, morfologia e funzionalità ipotalamo-ipofisaria.

### METODI

Abbiamo esaminato 32 soggetti (14 M; 18 F) con esordio di CDI ad un'età media di 7,38 anni. Essi presentavano alla prima risonanza magnetica (RM) encefalo: peduncolo ipofisario ispessito in 21 pazienti con normale segnale e dimensioni dell'adenoipofisi, assenza della fisiologica iperintensità neuroipofisaria (ad eccezione di un caso). In 7 pazienti, ai controlli RM encefalo, si sono evidenziate alterazioni iperintense (cerebellari, nuclei della base, ponte) alle sequenze T2/FLAIR. L'analisi di rGH-Abs e nGH-Abs è stata condotta su 18 pazienti con diagnosi: CDI idiopatico 83%, genetico 17%; isolato 72%, deficit ipofisari multipli 28%.

### RISULTATI

Su 18 pazienti con CDI, 9 non presentavano anticorpi, 8 erano positivi per rGH-Abs, di cui 6 positivi anche per nGH-Abs. Questi 8 pazienti avevano diagnosi di CDI idiopatico ad eccezione di un caso genetico. Degli 8 pazienti con APAs positivi, 5 (63%) avevano peduncolo ispessito all'esordio. Un paziente con CDI idiopatico e doppia positività anticorpale aveva anche alterazioni iperintense alla RM encefalo.

Restiamo in attesa degli esiti anticorpali degli altri pazienti, affetti da CDI idiopatico o secondario.

### CONCLUSIONI

La prevalenza di APAs nella nostra casistica non permette al momento di correlare la positività anticorpale con la presenza di difetti ipofisari multipli, o con l'eziologia del CDI. Sono necessari ulteriori studi per accertare se la positività degli autoanticorpi possa definire una nuova eziologia di CDI fino ad ora definito idiopatico.

### PROSPETTIVE FUTURE

1. Valutare il comportamento anticorpale nel tempo, in relazione al trattamento e al danno ipotalamo-ipofisario associato. 2. Confrontare la prevalenza di rGH-Abs e nGH-Abs tra soggetti affetti da deficit ipofisari multipli idiopatici e soggetti affetti da deficit associati ad altra patologia. 3. Ricercare la presenza di altri anticorpi organo-specifici.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 290 - COINVOLGIMENTO DELL'AUTOIMMUNITÀ IPOTALAMO-IPOFISARIA NELL'EZIOPATOGENESI DELLA SINDROME ROHHAD

*Claudio Giacomozzi*<sup>(1)</sup> - *Federica Guaraldi*<sup>(2)</sup> - *Paola Cambiaso*<sup>(3)</sup> - *Elisabetta Verrillo*<sup>(4)</sup> - *Giovanna Paglietti*<sup>(4)</sup>  
*Renato Cutrera*<sup>(4)</sup>

*UOC Pediatria - Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Carlo Poma - ASST Mantova, Mantova, Italia*<sup>(1)</sup> - *Divisione di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Università di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche, torino, Italia*<sup>(2)</sup> - *UOC di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(3)</sup> - *UOC di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

La sindrome da rapido aumento ponderale con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma (ROHHAD) è una malattia estremamente rara, a elevata mortalità, la cui eziopatogenesi rimane ad oggi sconosciuta. Obiettivo del nostro lavoro è valutare il possibile ruolo eziopatogenetico dell'autoimmunità ipotalamo-ipofisaria nell'ambito di tale sindrome.

### METODI

Abbiamo studiato una bambina di 3 anni con sindrome di ROHHAD, deceduta ad un anno dall'esordio della patologia per arresto cardiocircolatorio. Sono state eseguite indagini endocrinologiche, neuroradiologiche, genetiche e la ricerca di anticorpi anti-ipofisi e anti-ipotalamo nel siero e nel liquor tramite immunofluorescenza indiretta (IFI) ottimizzata.

### RISULTATI

La bambina si presentava con un grave aumento ponderale, ptosi palpebrale, ipocortisolismo centrale, apnee ostruttive con episodi di ipoventilazione centrale, e disturbi del comportamento caratterizzati da aggressività, autolesionismo ed episodi di addormentamento improvviso. La RMN dell'encefalo non mostrava anomalie strutturali, mentre l'EKG mostrava anomalie ad onde lente non specifiche ingravescenti ai vari controlli. L'analisi del liquor è risultato negativo per cause infettive, mentre risultava positivo per bande oligoclonali e per il deficit di ipocretina-1, suggerendo una encefalite autoimmune e un quadro di cataplessia-narcolessia. La bambina fu quindi sottoposta a plasmateresi, terapia immunosoppressiva con metilprednisolone, Ab anti CD20 e azatioprina. Inoltre è stata tentata terapia con Modafinil in considerazione della narcolessia. Un lieve miglioramento del comportamento e della narcolessia fu notato durante il trattamento, ma la paziente è deceduta poco dopo per arresto cardiorespiratorio notturno nonostante la ventilazione meccanica non invasiva preventivamente instaurata. L'array-CGH e l'exome-sequencing non hanno mostrato significative anomalie genetiche nella paziente nè nei genitori. La valutazione in IFI ha mostrato la presenza di autoanticorpi diretti contro l'ipofisi sul siero, e anti-ipotalamo su siero e su liquor ad alto titolo.

### CONCLUSIONI

La nostra esperienza dimostra per la prima volta il coinvolgimento dell'autoimmunità ipotalamo-ipofisaria nella eziopatogenesi della Sindrome ROHHAD. La ricerca di anticorpi anti ipotalamo/ipofisi con la nuova metodica descritta andrebbe estesa a tutti i pazienti affetti o sospettati per tale patologia. Ulteriori conferme sono necessarie per valutare l'efficacia di un trattamento immunosoppressivo precoce.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 291 - TRANSIZIONE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICHE AD INSORGENZA IN ETÀ PEDIATRICA

*Laura Paone*

*Unità Operativa complessa Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italia*

### OBIETTIVI

Il processo di transizione per patologie croniche endocrinologiche che insorgono in età pediatrica rappresenta un momento delicato e fondamentale per garantire ai pazienti la continuità delle cure. Al fine di organizzare ed ottimizzare il processo di transizione abbiamo elaborato un percorso progettuale per identificare le variabili critiche che possono influenzarne l'efficacia.

### METODOLOGIA

È stata utilizzata la metodologia **Six Sigma**, una strategia volta a migliorare la qualità e l'efficacia di un processo e ad incrementare il grado di soddisfazione dell'utente.

I dati dei pazienti analizzati provengono da strutture pediatriche e da una selezione di strutture dell'adulto della regione Lazio di età compresa tra 18-25 anni (transition age) e con età > 25 anni (out of transition age) per il periodo compreso nel biennio 2014-2016.

### RISULTATI

le patologie endocrine prese in considerazione sono: panipopituitarismi, sindromi genetiche (Turner, Klinefelter, Prader Willi, Down), ipogonadismi, patologie surrenaliche (Addison e SAG), paratiroidi e disordini dello sviluppo sessuale. I pazienti affetti da patologie croniche endocrinologiche in attesa di transizione sono risultati 422. Sono stati definiti "difficilmente" transitabili pazienti adulti (con età superiore a 25 anni) affetti da Adrenoleucodistrofia (n. 93) e Sindrome di Prader Willi (n. 45), per motivi di particolare complessità legati alla patologia stessa. Il campione finale è risultato di 284 pazienti in attesa di transizione.

Con il contributo di un gruppo di lavoro composto dai rappresentanti di tutte le strutture identificate in precedenza sono state definite le 4 fasi principali del processo su cui intraprendere azioni di miglioramento congiunte: 1) Identificazione delle strutture destinatarie (ospedali per adulti), 2) Contatto con la struttura destinataria, 3) Trasferimento delle informazioni cliniche, 4) Organizzazione della I visita.

Per una transizione efficace sono state proposte alcune soluzioni pratiche da adottare: la carta della transizione, l'agenda condivisa, la cartella clinica condivisa, i protocolli terapeutici condivisi ed una survey da somministrare ai pazienti transitati per conoscerne il grado di soddisfazione.

### CONCLUSIONI

La metodologia utilizzata ci ha permesso di elaborare un percorso di transizione "ideale" con l'obiettivo di ottimizzare risorse e risultati, oltre che di prevedere un controllo successivo della soddisfazione dei pazienti che transitano in centri dell'adulto.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 293 - TRANSIZIONE DEL PAZIENTE CON DIABETE MELLITO AD INSORGENZA IN ETÀ PEDIATRICA

*Patrizia Patera*<sup>(1)</sup> - *Maria Cristina Matteoli*<sup>(1)</sup> - *Riccardo Schiaffini*<sup>(1)</sup> - *Danila Benevento*<sup>(1)</sup> - *Laura Paone*<sup>(1)</sup>  
*Paolo Ciampalini*<sup>(1)</sup> - *Natalia Visalli*<sup>(2)</sup> - *Donatella Bloise*<sup>(3)</sup> - *Maria Luisa Mancabitti*<sup>(4)</sup> - *Dario Pitocco*<sup>(5)</sup>  
*Alessandro Rizzi*<sup>(5)</sup> - *Anna Rita Maurizi*<sup>(6)</sup> - *Flavia Cimini*<sup>(7)</sup> - *Gisella Cavallo*<sup>(7)</sup> - *Luca Liccese*<sup>(8)</sup> - *Gilberto Mossetto*<sup>(9)</sup>  
*Paola Tito*<sup>(10)</sup> - *Marco Cappa*<sup>(1)</sup>

*Unità operativa complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*<sup>(1)</sup> - *Dipartimento di Diabetologia, Ospedale Santo Spirito, Roma, Italia*<sup>(2)</sup> - *Dipartimento di Diabetologia, Ospedale Spolverini, Ariccia, Italia*<sup>(3)</sup> - *Unità operativa di Endocrinologia e Diabetologia pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia*<sup>(4)</sup> - *Dipartimento di Diabetologia, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica S. Cuore, Roma, Italia*<sup>(5)</sup> - *Dipartimento di Diabetologia ed Endocrinologia, Campus Biomedico, Roma, Italia*<sup>(6)</sup> - *Dipartimento di Diabetologia, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma, Italia*<sup>(7)</sup> - *Esperto Six Sigma, Esperto Six Sigma, Napoli, Italia*<sup>(8)</sup> - *Eli Lilly, Medical Liaison, Torino, Italia*<sup>(9)</sup> - *ELi Lilly, ELi Lilly, Napoli, Italia*<sup>(10)</sup>

### OBIETTIVI

Il processo di transizione del soggetto con diabete ad insorgenza in età pediatrica verso una struttura dell'adulto è delicato, ma fondamentale per garantire la continuità delle cure. Scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare il processo in maniera strutturata per identificare le criticità ed individuare soluzioni appropriate, per garantire una transizione di successo.

### METODI

È stata utilizzata la metodologia **Six Sigma**, una strategia volta a migliorare la qualità e l'efficacia di un processo e ad incrementare il grado di soddisfazione dell'utente.

I dati dei pazienti analizzati provengono da strutture pediatriche e da una selezione di strutture dell'adulto della regione Lazio di età compresa tra 18-25 anni (transition age) e con età > 25 anni (out of transition age) per il periodo compreso nel biennio 2014-2016.

### RISULTATI

È stato selezionato un campione di 687 pazienti, di cui 601 già transitati verso strutture dell'adulto e 86 pazienti ancora da transitare. La maggior parte dei pazienti transitati ha un'età compresa tra 22-24 anni ed è risultata rimanere in carico presso il centro pediatrico in media per 13 anni.

Con il contributo di un gruppo di lavoro composto dai rappresentanti di tutte le strutture identificate in precedenza sono state definite le 6 fasi principali del processo: identificazione dei pazienti da transitare, identificazione delle strutture destinatarie, il contatto con la struttura destinataria, trasferimento delle informazioni cliniche, la prenotazione della I visita e la I visita.

Attraverso una survey sono poi state identificate le variabili critiche del processo su cui effettuare miglioramenti. In ordine di importanza sono stati identificati la territorialità, lo specialista pediatra, la stabilità del quadro clinico, la lista di ambulatori dedicati, la competenza delle strutture ricettive e l'accessibilità al servizio/ struttura.

### CONCLUSIONI

La realizzazione di un gruppo di lavoro di diabetologi pediatri e dell'adulto ci ha permesso di disegnare un percorso di transizione "organizzato". L'obiettivo è quello di ottimizzare risorse e risultati e di prevedere un controllo successivo sulla soddisfazione dei pazienti. Tutto ciò dovrebbe portare alla quasi totale scomparsa di pazienti che non transitano o che vengono successivamente persi al follow-up.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 294 - VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL BAMBINO OBESO METABOLICAMENTE SANO

*Annarita Antenucci*

*Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila, Italia*

### OBIETTIVI

Valutare il rischio cardio-vascolare, mediante misurazione dello spessore medio intimale carotideo (CIMT), nei bambini obesi metabolicamente sani (MHO) rispetto ai bambini obesi con alterazioni metaboliche (MUO) e ad una popolazione di controllo di bambini normopeso.

### METODI

68 bambini (38M, 30F) obesi (BMI > 95° percentile), età media  $10,55 \pm 2,83$  anni, e 33 bambini (18F, 15M) normopeso, età media  $11,47 \pm 3,63$  anni, sono stati sottoposti a visita auxologica, valutazione del metabolismo lipidico, glucidico, della pressione arteriosa e della funzionalità epatica, ecografia epatica, ecocolordoppler carotideo. I valori medi di CIMT riscontrati nei soggetti obesi sono stati confrontati rispetto ai controlli mediante "t test". Applicando percentili di riferimento specifici per età e sesso è stata calcolata la prevalenza di bambini MHO e sono stati confrontati i valori medi di CIMT tra pazienti MHO e MUO. È stata eseguita regressione multipla tra CIMT e le caratteristiche antropometriche, cliniche e metaboliche analizzate.

### RISULTATI

Il valore medio di CIMT rilevato nella totalità dei soggetti obesi è stato  $458.897 \pm 86.52$   $\mu\text{m}$  per la carotide sinistra e  $454.25 \pm 78.81$   $\mu\text{m}$  per la carotide destra, mentre nel gruppo di controllo sono stati riscontrati i seguenti valori:  $402.97 \pm 53.18$   $\mu\text{m}$  per la carotide sinistra e  $377.848 \pm 52.47$   $\mu\text{m}$  per la carotide destra. Tale differenza è risultata statisticamente significativa ( $t=3.4$ ,  $p<0.01$ ).

14 pazienti (4F, 10M) (20,58%) sono stati classificati MHO mentre 54 (26F, 28M) sono risultati MUO. Il valore medio di CIMT è risultato:  $453.286 \pm 62.04$   $\mu\text{m}$  a sinistra e  $446.357 \pm 49.21$   $\mu\text{m}$  a destra, nei pazienti MHO;  $460.167 \pm 92.22$   $\mu\text{m}$  a sinistra e  $456.296 \pm 85.07$   $\mu\text{m}$  a destra, nei bambini MUO. La differenza tra tali valori non è risultata statisticamente significativa. Dall'analisi delle regressioni multiple tra CIMT ed i parametri antropometrici, clinici e metabolici analizzati, è emersa una relazione significativa tra CIMT e circonferenza vita ( $p<0.01$ ,  $r^2_{42.50\%}$ ).

### CONCLUSIONI

Lo studio evidenzia un aumento significativo di CIMT nei pazienti obesi rispetto ai controlli e conferma l'esistenza di un sottogruppo di pazienti obesi senza alterazioni metaboliche che, comunque, mostrano un aumento significativo di CIMT. L'eccedenza ponderale, quindi, di per sé, rappresenta un importante fattore di rischio per malattia cardiovascolare.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 295 - DIFFERENZE INTERRAZZIALI NEI LIVELLI DI HbA1C: È SOLO UNA QUESTIONE DI GLICEMIA MEDIA?

*Alessandra Cocca*<sup>(1)</sup> - *Tony Hulse*<sup>(2)</sup> - *Pierluigi Marzuillo*<sup>(1)</sup> - *Edward Holloway*<sup>(3)</sup> - *Santino Confetto*<sup>(1)</sup>  
*Charles Buchanan*<sup>(4)</sup> - *Angela Zanfardino*<sup>(1)</sup> - *Laura Perrone*<sup>(1)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(1)</sup>

*Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della donna, del bambino e della chirurgia generale e specialistica, Napoli, Italia*<sup>(1)</sup> - *Evelina London Children's Hospital, Endocrine Department, Londra, Regno Unito*<sup>(2)</sup> - *Croydon University Hospital, Endocrine Department, Londra, Regno Unito*<sup>(3)</sup> - *King's College Hospital, Endocrine Department, Londra, Regno Unito*<sup>(4)</sup>

### OBIETTIVI

Diversi studi hanno descritto che i pazienti con Diabete Mellito tipo 1 non caucasici hanno generalmente una HbA1c più elevata dei pazienti caucasici. Queste differenze sono spesso state attribuite a disparità nell'accesso alle cure o nella qualità delle cure.

Obiettivo del nostro studio era valutare se, a parità di glicemia media, i pazienti non caucasici avessero una HbA1c più elevata dei caucasici.

### METODI

Abbiamo raccolto i dati di 179 pazienti pediatrici affetti da Diabete Mellito tipo 1 di tre Ospedali di Londra (Evelina London Children's Hospital, King's College e Croydon University Hospital).

Di questi 63 erano pazienti non caucasici e 116 caucasici.

Dalla storia di ogni paziente abbiamo selezionato un valore di HbA1c capillare e, partendo da questa data, abbiamo collezionato attraverso il sistema di scarico dati Diasend, la glicemia media dei tre mesi precedenti.

### RISULTATI

Un modello di regressione lineare ha mostrato che, a parità di glicemia media, i pazienti non caucasici hanno una HbA1c più elevata rispetto ai caucasici (0,62 %) e che questa differenza aumenta per valori di glicemia media più alti ( $p < 0,005$ ).

Inoltre mentre la differenza dell' HbA1c tra neri e bianchi è risultata altamente significativa ( $p = 0,001$ ), quella per la glicemia media no ( $p = 0,8$ ) confermando la nostra tesi secondo la quale i non caucasici, a parità di glicemia media, glicosilano di più.

Abbiamo infine riscontrato che questa differenza tra i due gruppi non cambia col variare della durata della malattia.

### CONCLUSIONI

Come risultato da questo studio, i pazienti non caucasici tendono ad avere HbA1c più elevate rispetto ai pazienti caucasici.

Questo potrebbe non essere correlato, come ritenuto in passato, a disparità nel tipo e accesso alle cure ma ad altri fattori (come per esempio variazione interindividuali del turnover cellulare, variazioni genetiche nella glicosilazione).

Per questa ragione ovviamente sarebbe necessario un abbassamento del target, non tanto dell'HbA1c, bensì della glicemia media dei pazienti non caucasici al fine di evitare, in questo gruppo, una maggiore prevalenza di sviluppo delle complicanze micro e macrovascolari.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 296 - EFFICACIA DELLA APP CONTA CON IL LEONE NELLA STIMA DEL BOLO PRE-PRANDIALE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE TIPO 1 IN TERAPIA CON MICROINFUSORE

*Andrea Scaramuzza - Lorenza Bonetti - Carlotta Castagna - Fabio Comes - Antonella Battagliese - Renata Del Miglio Donatella Bettati - Claudio Cavalli*

*ASST Cremona, Ospedale Maggiore, Pediatria, Cremona*

### OBIETTIVI

Il calcolo dei carboidrati è un sistema per la stima della quantità di insulina pre-prandiale ben conosciuto, che se utilizzato correttamente contribuisce ad ottenere un miglior controllo glicemico rispetto a chi non lo utilizza. Tuttavia, soprattutto in età pediatrica, non è infrequente che vengano fatte delle stime approssimative, senza effettuare una conta vera e propria. Scopo del presente studio è stato confrontare l'efficacia della stima dei nutrienti di un pasto, utilizzando la APP Conta con il leone.

### METODI

Venticinque bambini con diabete tipo 1 in terapia con microinfusore da 0.7-5.9 anni, età 8-19 anni, 14 maschi, con diabete da  $8.1 \pm 4.2$  anni, in discreto controllo metabolico (HbA1c  $7.55 \pm 0.67\%$ ), hanno effettuato la stima dei carboidrati e delle unità grassi/proteine (fat/protein units) per una serie di pasti principali (pranzo/cena), utilizzando in maniera randomizzata metodi tradizionali vs. APP.

### RISULTATI

Non si è osservata alcuna differenza nella dose media di insulina pre-prandiale somministrata utilizzando sistemi tradizionali o la APP per stimare i nutrienti (specie i carboidrati) ( $6.9 \pm 4.7$  U vs  $6.8 \pm 4.4$  U,  $p=0.754$ ). Tuttavia, in seguito ai suggerimenti forniti dalla APP, i bambini con diabete tipo 1 hanno utilizzato più frequentemente boli speciali ( $n=32$ ) rispetto al bolo semplice ( $n=18$ ), rispetto alle volte in cui sono stati utilizzati metodi tradizionali (boli speciali = 9, bolo semplice = 41) (test chi-quadrato,  $p=0,004$ ). I profili glicemici sono stati significativamente più controllati quando veniva utilizzata la APP ( $p=0.02$  ai tempi +30, +60, +90).

### CONCLUSIONI

Il calcolo dei carboidrati e la stima dell'insulina pre-prandiale utilizzando una APP appositamente studiata, si è rivelato efficace nel contenere le escursioni post-prandiali della glicemia dopo pranzo/cena in bambini con diabete tipo 1 in terapia con microinfusore, con profili meno aguzzi specialmente nei primi 90 min. La dose di insulina è risultata sovrapponibile nei due bracci dello studio, pur dimostrandosi più efficace in chi usava la APP, probabilmente per il suggerimento di usare boli complessi e non il bolo semplice.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 297 - STUDIO OSSERVAZIONALE, MULTICENTRICO, NAZIONALE PER VALUTARE L'ADERENZA E GLI ESITI A LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA CON R-HGH IN SOGGETTI PEDIATRICI - STUDIO ECOS

*Maria Parpagnoli*

*AUO Meyer, Clinica Pediatrica I, Auxoendocrinologia e Ginecologia Pediatrica, Firenze, Italia*

### OBIETTIVI

Lo studio ECOS - Internazionale, Multicentrico, Osservazionale – ha valutato l'aderenza e gli esiti clinici a lungo termine della terapia in pazienti pediatrici che utilizzano easypod™, un dispositivo elettronico per la somministrazione dell'ormone della crescita.

L'obiettivo primario dello studio è stato di valutare l'aderenza in pazienti che seguono il trattamento con r-hGH via easypod™.

### METODI

Sono riportati i risultati della coorte italiana (NCT01439061). I pazienti arruolati hanno assunto r-hGH utilizzando easypod™ in accordo alla scheda tecnica (età compresa fra 2 e 18 anni senza saldatura dell'epifisi). I dati sull'aderenza alla terapia sono stati registrati da easypod™ e combinati con i dati clinici inseriti dai medici nel database.

### RISULTATI

L'analisi statistica ha preso in esame 90 pazienti (42 femmine e 48 maschi, età media 10 anni), dei quali 84 GHD, 4 SGA e 2 TS.

Dopo 6 mesi di trattamento l'aderenza ha una mediana pari a 94.90 (86.80/98.10 Q1/Q3), mentre dopo 3 anni la mediana è pari a 88.80 (86.15/96.90 Q1/Q3). La durata del trattamento ha una mediana pari a 725.0 giorni (589.0/970.0 Q1/Q3) e la dose iniziale di r-hGH ha una mediana pari a 0,0312 mg/kg/die. (0.0282/0.0350 Q1/Q3). La variazione dell'altezza SDS nel primo anno per SGA (0.48 ±0.13), TS (0.44 ±0.00) e GHD (0.38 ±0.34) indicano una risposta di crescita positiva. Inoltre, la velocità di crescita nel primo anno è risultata per SGA 8.01±1.94 (1.27±2.28 SDS), TS 6.82 ±0.42 (0.23±0.42 SDS) e GHD 7.70 ±1.97 (1.72±2.44 SDS). Per i pazienti naïve la variazione dell'altezza SDS e della velocità di crescita SDS è risultata rispettivamente per IIGHD 0.61 e 2.27, OGHDC 0.76 e 0.67, OGHDT 0.05 e 1.52, N GHD 0.39 e 1.49. Nei pazienti GHD si è rilevato un trend di associazione positivo tra aderenza e variazione in altezza e velocità di crescita ( $p$  0,118 e 0,078, rispettivamente).

### CONCLUSIONI

La terapia con r-hGH si è rivelata efficace in tutti i pazienti inseriti nello studio. L'utilizzo di easypod si è rivelato efficace nel monitorare l'aderenza alla terapia ed i suoi effetti sull'outcome clinico. Identificare le barriere all'aderenza al trattamento con r-hGH, consente di sviluppare programmi di sostegno adeguati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 298 - DUE NUOVE MUTAZIONI DEL GENE CASR

*Rossella Porto - Antonia Apicella - Laura Losa - Ilaria Brambilla*

*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche Diagnostiche e Pediatriche, Pavia, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

F. è un paziente in terapia con beta-bloccanti per LQTS geneticamente negativa, giunto alla nostra attenzione a 7 anni per riscontro accidentale di ipocalcemia, associata ad iperfosfatemia e valori di paratormone inappropriatamente bassi per il livello di calcemia.

Anche M. è un paziente in terapia con beta-bloccanti dall'età di due mesi per LQTS geneticamente negativa, giunto alla nostra attenzione all'età di sei mesi per episodi critici in apiressia, associati al riscontro di ipocalcemia, iperfosfatemia e paratormone al di sotto della norma. In entrambi i casi si configurava un quadro di ipoparatiroidismo con spiccata ipercalciuria.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Abbiamo quindi esaminato le potenziali cause di ipoparatiroidismo: sindrome di DiGeorge, ipomagnesiemia, mutazioni attivanti dei recettori del calcio, malattie da accumulo, patologie genetiche (forme *X-linked*), forme iatrogene (post-chirurgiche) o autoimmuni (es. MEN I).

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

Previo riscontro di ipoparatiroidismo ipercalciurico alle indagini biochimiche di I livello, sono stati effettuati esami strumentali.

Nel caso di F., la TC encefalo rilevava calcificazioni bilaterali ai gangli della base e l'ecografia renale non mostrava reperti compatibili con nefrocalcinosi.

Nel caso di M., la TC encefalo evidenziava depositi calcifici ai nuclei della base, mentre l'ecografia renale riportava segni di nefrocalcinosi.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

La presenza di ipoparatiroidismo ipercalciurico ha indotto il sospetto diagnostico di ipocalcemia autosomica dominante (ADH). La patologia è determinata da mutazioni attivanti il gene del *Calcium Sensing Receptor (CaSR)*, responsabile della regolazione della secrezione del PTH e dell'escrezione urinaria di calcio in risposta alla calcemia. In entrambi i casi, l'analisi genetica ha confermato l'ipotesi diagnostica: F. presenta una delezione in eterozigosi della citosina in posizione 2682, non precedentemente descritta in letteratura, responsabile di un *frameshift* con stop prematuro del trascritto, determinante attivazione costitutiva di CaSR, con ipercalciuria e inibizione della secrezione del paratormone; M. presenta, invece, una variazione aminoacidica (p.Q117R) in eterozigosi non ancora correlata in letteratura ad un fenotipo patologico. Sono, pertanto, attualmente in corso studi genetici funzionali. Entrambi i pazienti hanno intrapreso terapia con calcitriolo, calcio gluconato e diuretici tiazidici, al fine di mantenere l'ipocalcemia ad un grado lieve, tale da evitarne le manifestazioni cliniche e prevenire l'ipercalciuria.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 299 - LA MALATTIA DI CUSHING NEL BAMBINO: UN CASO DI BASSA STATURA ED IPERCORTISOLISMO

*Enrico Tondina - Riccardo Castagnoli - Rossella Porto - Michela Caironi - Ilaria Brambilla - Martina Votto*

*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche Diagnostiche e Pediatriche, Pavia, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

C. è un ragazzo di 14 anni, cariotipo 46,XY, giunto alla nostra attenzione per rallentamento del ritmo accrescitivo e dello sviluppo puberale, presente da circa due anni, associato ad astenia ingravescente, ipertensione arteriosa ed incremento ponderale, con distribuzione adiposa centripeta e nucale. C. segue uno schema alimentare rigoroso, pratica nuoto e non assume alcun farmaco. Ai dosaggi ormonali eseguiti al domicilio riscontrati elevati valori di cortisolo, cortisolo libero urinario e ACTH, con funzionalità tiroidea adeguata. Radiografia del carpo, ecografia tiroidea e testicolare nella norma.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sono state considerate, in diagnosi differenziale, le principali cause di ipercortisolismo secondario ACTH-dipendente, quali i tumori ipofisari e i tumori neuroendocrini (microcitoma polmonare, carcinoidi bronchiali e dell'apparato gastroenteropancreatico).

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

In prima istanza, sono stati confermati elevati livelli di ACTH e di cortisolo al profilo circadiano, associati ad aumento della cortisolemia delle 24h.

Per discriminare tra secrezione ipofisaria o extraipofisaria di ACTH, sono stati eseguiti test dinamici di soppressione con desametasone e di stimolo con CRH, con riscontro rispettivamente di soppressione solo parziale della cortisolemia e di ipercreazione di ACTH in assenza di significativo aumento della cortisolemia. Alla TC *total body*, non rilevati reperti compatibili con tumori neuroendocrini; alla RMN encefalo, presenza di millimetrica cisti della tasca di Rathke e di microadenoma ipofisario del diametro di 3mm. Al fine di confermare la significatività della secrezione di ACTH da parte del microadenoma ipofisario e per definire un'eventuale lateralizzazione nella secrezione di ACTH, si è eseguito cateterismo selettivo dei seni petrosi inferiori, per via venosa femorale.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

I dosaggi ormonali basali e dopo stimolo con CRH eseguiti durante la procedura hanno consentito di porre diagnosi di malattia di Cushing da microadenoma ipofisario ACTH-secernente, con drenaggio preferenziale a livello del seno petroso inferiore destro. C. è stato pertanto sottoposto ad intervento neurochirurgico di rimozione dell'adenoma ipofisario, con successiva ripresa della crescita staturale, progressione dello sviluppo puberale e buona funzionalità ipofisaria residua.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 300 - MANAGEMENT TERAPEUTICI DIFFERENTI IN DUE PAZIENTI CON DEFICIT DI 5 $\alpha$ -REDUTTASI

*Laura Losa - Niki Zavras - Carolina Passera - Enrico Tondina - Ilaria Brambilla*

*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche Diagnostiche e Pediatriche, Pavia, Italia*

### PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il primo caso riguarda una bimba giunta dalla Costa d'Avorio all'età di 10 anni, che presentava genitali esterni femminili lievemente virilizzati; masserelle ovalari nelle grandi labbra dal parenchima ecograficamente omogeneo e riferibili a didimi; abbozzo di vagina a fondo cieco ed assenza di utero e annessi. Alla valutazione NPI, chiara identità femminile, per quanto valutabile in epoca peripuberale.

Il secondo caso, diagnosticato alla nascita per riscontro di gonadi palpabili a livello delle grandi labbra, mostrava virilizzazione più marcata dei genitali esterni con ipertrofia clitoridea/ipospadia, abbozzo di vagina a fondo cieco, testicolo sinistro normoconformato nel canale inguinale ed abbozzo dismorfico testicolare destro. Alle valutazioni NPI eseguite dai 12 mesi di età, caratteristiche di gioco miste e confusione relativa al concetto di maschile e femminile. In entrambi i casi, cariotipo maschile normale.

### IPOTESI DIAGNOSTICHE

Sono state esaminate le principali cause di DSD con cariotipo maschile 46,XY, riferibili a disturbi dello sviluppo gonadico, della biosintesi del colesterolo e della biosintesi o dell'azione degli androgeni.

### INDAGINI DI I E II LIVELLO

All'analisi genetica, in entrambi i casi, mutazione omozigote del gene SRD5A2 (2p23.1), identificata in eterozigosi nei genitori non consanguinei, e nel primo caso mai descritta in letteratura.

### DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Alla luce dell'età e del *gender* espresso, dopo discussione con *team* multidisciplinare (endocrinologi, chirurghi pediatri, neuropsichiatri, medico legale e assistente sociale) si è deciso nel primo caso di effettuare gonadectomia ed intraprendere terapia sostitutiva estrogenica, per garantire lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, nel secondo caso di eseguire intervento di plastica genitale con correzione in senso maschile per facilitare l'acquisizione di un'identità di genere armonica con il cariotipo. La famiglia, dopo il cambio di sesso nel secondo caso, si è trasferita all'estero.

Il deficit di 5 $\alpha$ -RD è una rara forma AR di DSD in pazienti 46,XY, da ridotta conversione del testosterone in diidrotestosterone (metabolita attivo). In portatori della stessa mutazione, la differente espressione clinica dipende dall'attività residua di 5 $\alpha$ -RD, dall'attività di trasduzione del segnale mediata dal recettore per gli androgeni, dai livelli uterini di testosterone e da fattori ambientali. L'approccio terapeutico merita molta riflessione, considerando le possibili ricadute sull'orientamento sessuale (difficilmente interpretabile nel bambino) e sul rischio di insoddisfazione in pazienti adulti corretti chirurgicamente.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 1 LATE - TIROIDITE DI HASHIMOTO IN ETÀ PEDIATRICA: LO STATO DELL'ARTE NEL FRIULI VENEZIA GIULIA

*Martina Tubaro*<sup>(1)</sup> - *Serena Pividori*<sup>(1)</sup> - *Rachele Menardi*<sup>(1)</sup> - *Daniela Driul*<sup>(2)</sup> - *Gianluca Tornese*<sup>(3)</sup> - *Anna Favia*<sup>(4)</sup>  
*Francesca Franco*<sup>(2)</sup> - *Iana Elkina A.*<sup>(1)</sup> - *Giangreco Manuela*<sup>(3)</sup> - *Paola Cogo*<sup>(1)</sup>

*Università di Udine, Università di Udine, Udine, Italia*<sup>(1)</sup> - *Clinica Pediatria, ASUIUD, Udine, Italia*<sup>(2)</sup> - *IRCCS Burlo Garofolo, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italia*<sup>(3)</sup> - *UOC di Pediatria e Neonatologia, UOC di Pediatria e Neonatologia, Pordenone, Italia*<sup>(4)</sup>

### BACKGROUND

La Tiroidite di Hashimoto (TH) è la tiroidite più frequente in età pediatrica. Nella letteratura recente ci sono pochi lavori che valutano l'evoluzione della funzionalità tiroidea nel tempo e in particolare non vi sono studi che valutano la realtà pediatrica del Friuli Venezia Giulia (FVG).

### OBIETTIVI

In una coorte di bambini e adolescenti del FVG affetti da TH abbiamo valutato l'evoluzione della funzionalità tiroidea nel sottogruppo di pazienti che, secondo le linee guida, generalmente non merita l'avvio della terapia sostitutiva e abbiamo ricercato in questi pazienti, al momento della diagnosi, condizioni clinico-laboratoristiche associate all'evoluzione in stadi più severi della malattia.

### METODI

Studio retrospettivo multicentrico (Pordenone, Trieste, Udine), pazienti con diagnosi di TH che abbiano eseguito visita endocrinologica pediatrica registrata nel database G2 fra marzo 2016 e marzo 2017 o per cui è disponibile documentazione cartacea dal 2006. Qualora la visita nel database G2 sia un controllo, siamo risaliti in maniera retrospettiva alla diagnosi. Criteri di inclusione: età alla diagnosi compresa fra 18 mesi e 18 anni, positività TPOAb e/o TGAb e/o ecografia compatibile con tiroidite. Criteri di esclusione: non disponibili dati relativi alla funzionalità tiroidea alla diagnosi, pz sindromici, pz che assumano farmaci che possono alterare il volume o la funzionalità della tiroide, pz che abbiano subito terapia radiante a collo/torace. Il follow-up ha cadenza annuale.

### RISULTATI

209 pazienti, età media all'esordio 11.5 anni  $\pm$  3.0. Dei pazienti che esordivano con un quadro di eutiroidismo, il 70.5% rimaneva eutiroidico a 3 anni di follow-up. L'esordio più tardivo era associato a minor rischio di sviluppare quadri biochimici più severi ( $p=0.03$ ). Per i pazienti che esordivano con un quadro di ipotiroidismo subclinico lieve, invece, la maggior parte (64.5%) tendeva a progredire verso stadi più severi di malattia a tre anni di follow-up. L'esordio con un quadro di eutiroidismo costituiva un fattore protettivo per lo sviluppo di quadro più severo di malattia ( $p<0.0001$ ).

### CONCLUSIONI

I pazienti che esordiscono con un quadro di eutiroidismo si mantengono più frequentemente stabili nel corso dell'osservazione e l'insorgenza più tardiva è considerata un fattore protettivo nei confronti dell'evoluzione in pattern più severi.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 2 LATE - “FULL IMMERSION” DI DIABETOLOGI E PSICOLOGI SULL’APPROCCIO ALL’EDUCAZIONE TERAPEUTICA DELL’ADOLESCENTE CON DIABETE MELLITO

*Elena Vegni<sup>(1)</sup> - Raffaella Balestrieri<sup>(1)</sup> - Silvia Del Negro<sup>(1)</sup> - Rosanna Lamberti<sup>(1)</sup> - Antonella Gullotta<sup>(1)</sup>  
Riccardo Bonfanti<sup>(2)</sup> - Dario Iafusco<sup>(3)</sup> - Patrizia Patera<sup>(4)</sup> - Sonia Toni<sup>(5)</sup> - Gruppo di lavoro sull’adolescente diabetico<sup>(2)</sup>*

*Ospedale Santi Paolo e Carlo, Università di Milano, Milano, -<sup>(1)</sup> - Ospedale San Raffaele, Dipartimento Materno Infantile, Milano, -<sup>(2)</sup>  
Diabetologia Pediatrica, Seconda Università di Napoli, Napoli, -<sup>(3)</sup> - Ospedale Bambin Gesù, Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica,  
Roma, -<sup>(4)</sup> - Ospedale Mayer, Diabetologia Pediatrica, Firenze, -<sup>(5)</sup>*

### INTRODUZIONE

La difficile tematica della educazione terapeutica dell’adolescente è stata presa in considerazione attraverso 4 giornate (Milano, Firenze, Roma e Napoli) di “full immersion” durante le quali i Diabetologi Pediatrici e gli Psicologi si sono riuniti per raccogliere e condividere esperienze personali, strategie, bisogni e “customer satisfaction” tesi alla presa in carico dell’adolescente con diabete”.

### OBIETTIVO

Il corso aveva l’obiettivo di riflettere sull’importanza degli aspetti comunicativo -relazionali nel colloquio clinico come strumento efficace per motivare il paziente adolescente a una maggiore compliance terapeutica.

### METODI

Ciascuna giornata ha previsto 3 momenti formativi distinti condotti con metodologia attiva: lavoro in piccoli gruppi interdisciplinari, role playing ed infine il coinvolgimento di un gruppo di pazienti in aula.

### RISULTATI

Il primo momento ha permesso di riflettere e condividere difficoltà e risorse nella relazione clinica, discusse in plenaria al fine di evidenziare la necessità di un’assistenza continua e personalizzata per ogni paziente.

I partecipanti hanno successivamente sperimentato due role playing, strumento formativo molto potente, con due attori con formazione specifica nella parte di una coppia madre e figlia adolescente con diabete. I medici che hanno preso parte alle simulazioni hanno offerto la preziosa possibilità di riflettere in aula sugli aspetti della comunicazione medico paziente e di introdurre quelli che sono le tematiche teoriche del modello della medicina centrata sul paziente.

L’ultimo momento della giornata ha visto gli adolescenti come protagonisti, questo è stato vissuto dall’aula come un momento molto forte dal punto di vista emotivo e cognitivo: i pazienti adolescenti hanno espresso il loro vissuto al momento della diagnosi e hanno comunicato ai medici quali modalità comunicative avrebbero potuto aiutarli ad essere più complianti.

### CONCLUSIONI

Il successo dell’esperienza (80% dei partecipanti ha ritenuto l’evento altamente o mediamente innovativo, il 20% innovativo) suggerisce che sia necessario approfondire le tecniche e le strategie di comunicazione con gli adolescenti affetti da patologia cronica mediante tecniche psicologiche quali ascolto attivo, narratives, gestione del primo colloquio: e prevedere, oltre al corso, anche un follow up durante il quale poter continuare a mettere in comune le esperienze di tutti.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 3 LATE - ISPED ITALIAN CARD (CLINICAL REGISTRY FOR DIABETES) FOR CHILDREN: UN DATABASE NAZIONALE DEL DIABETE PEDIATRICO

*Flavia Pricci*<sup>(1)</sup> - *Marika Villa*<sup>(2)</sup> - *Paolo Roazzi*<sup>(3)</sup> - *Franco Cerutti*<sup>(4)</sup> - *Riccardo Bonfanti*<sup>(5)</sup> - *Ivana Rabbone*<sup>(4)</sup>  
*Riccardo Schiaffini*<sup>(6)</sup> - *Dario Iafusco*<sup>(7)</sup> - *Valentino Cherubini*<sup>(8)</sup>

*Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, Roma, -*<sup>(1)</sup> - *Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, Roma, -*<sup>(2)</sup> - *Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, Roma, -*<sup>(3)</sup> - *Città della Salute e della Scienza, Diabetologia Pediatrica, Torino, -*<sup>(4)</sup> - *Ospedale San Raffaele, Dipartimento Materno Infantile Milano, Milano, -*<sup>(5)</sup> - *Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Ospedale Bambin Gesù, Roma, -*<sup>(6)</sup> - *Diabetologia Pediatrica, Seconda Università, Napoli, -*<sup>(7)</sup> - *Diabetologia Pediatrica, Struttura Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona, -*<sup>(8)</sup>

### OBIETTIVI

Conoscere la reale situazione Italiana relativa all'entità e alla qualità delle cure del diabete in età pediatrica (0-18 anni) attraverso la realizzazione di un database nazionale.

### METODI

La raccolta dei dati dei centri di diabetologia pediatrica ha previsto un questionario, per verificare il sistema di raccolta delle informazioni nei centri, e la definizione degli indicatori di processo e di esito con le relative modalità di raccolta e di flusso dei dati. È stato, quindi, attivato uno studio pilota con 5 centri di diabetologia pediatrica (TO, MI, AN, RM, NA), distribuiti sul territorio nazionale e con sistemi di raccolta eterogenei, che hanno inviato un primo set di dati.

### RISULTATI

Il 48,6% dei centri italiani utilizza la cartella clinica informatizzata MyStarConnect, il 13,9% un sistema informatico della Azienda Ospedaliera/Territoriale, il 25% un sistema informatizzato non dedicato e il 12,5% non ha un sistema informatizzato di raccolta dati.

È stato definito il dataset che contiene dati anagrafici e clinici (diagnosi, follow-up e terapia) e individuato il minimum data set.

La fase pilota ha consentito di evidenziare le analogie/differenze tra i database dei centri e di approntare le procedure di importazione. I 5 centri hanno inviato dati di 3147 pazienti, di cui il 96,79 % è costituito di soggetti con diabete tipo1 la cui età media di esordio è di  $84,85 \pm 5,3$  mesi.

### CONCLUSIONI

I primi risultati dello studio confermano l'adesione di tutti i centri di diabetologia pediatrica e l'individuazione di un dataset condiviso. I risultati della fase pilota mostrano come rendere operativa la procedura prevista.

La realizzazione di un database nazionale sul diabete in età pediatrica permetterà di verificare entità, gestione clinica, decorso, affidabilità e sostenibilità dell'assistenza ai bambini e adolescenti con diabete e, dal punto di vista organizzativo, potrà fornire un supporto utilissimo per l'ottimizzazione dell'uso delle risorse.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 4 LATE - SURVEY SULL'UTILIZZO DELLE FUNZIONI ACCESSORIE DEL MICROINFUSORE SOTTOCUTANEO DI INSULINA

*Dario Iafusco - Alessia Piscopo - Angela Zanfardino - Santino Confetto - Laura Perrone*

*Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia*

### OBIETTIVI

Il microinfusore sottocutaneo di insulina rappresenta il gold standard della terapia del diabete mellito tipo 1 (DM1) in età pediatrica. I microinfusori sono in grado, infatti, di modulare la somministrazione di insulina mediante l'erogazione di minime quantità nei periodi intervallari tra i pasti (terapia basale), di memorizzare una serie di profili insulinici preimpostati da utilizzare nelle singole occasioni e di somministrare boli di insulina con diversa forma (singoli, a doppio picco o prolungati) capaci di mimare la secrezione insulinica fisiologica. Tali funzioni del microinfusore sono definite "accessorie-avanzate". Abbiamo effettuato uno studio retrospettivo osservazionale anonimizzato ed aggregato, il cui obiettivo è stato rilevare quanto i pazienti ed i genitori sono capaci di utilizzare le funzioni accessorie del microinfusore e quanti profili di insulina basale sono di solito utilizzati nella routine pazienti con DM1.

### METODI

Mediante un sistema di randomizzazione basato sul data base "Aretheus" del Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni" della Università della Campania "Luigi Vanvitelli" sono stati reclutati 100 pazienti (46 F e 54 M) con DM1 (durata media  $6,8 \pm 3,2$  anni), di età compresa tra i 5 anni e i 18 anni (età media  $13 \pm 3,5$  anni), in terapia con microinfusore (durata media  $2,8 \pm 2,1$  anni). Ai pazienti è stato somministrato un questionario mediante un'intervista della durata di circa 50 minuti.

### RISULTATI

Il 71% dei pazienti utilizza microinfusore con catetere (19 pz senza monitoraggio, 46 pz con monitoraggio glicemico integrato, 6 pz con Flash Glucose Monitoring - FGM) ed il 29% dei pazienti utilizza microinfusore tipo Patch Pump (6 pz senza monitoraggio, 11 pz con monitoraggio glicemico integrato, 12 pz con FGM). Il 97% dei pazienti utilizza 1 solo profilo insulinico basale, il 3% ne utilizza 2. La basale temporanea è utilizzata nel 68% dei casi raramente, nel 30% settimanalmente e nel 2% dei casi giornalmente.

### CONCLUSIONI

Dallo studio emergono un notevole incremento della percentuale (75%) di pazienti con microinfusore che utilizza il monitoraggio glicemico sia integrato che FGM ed un aumentato utilizzo della basale temporanea nei pazienti con DM1. Al contrario l'utilizzo di profili insulinici basali diversi è di appannaggio di una percentuale minima di pazienti (3%).

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 5 LATE - VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI IPOTIROIDISMO NEI BAMBINI CON TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE TRATTATI CON RADIOTERAPIA: IL RUOLO DELL'ANALISI DOSIMETRICA TIROIDEA

*Franco Ricci - Gaia Toschi Vespasiani - Federica Messa - Maria Parpagnoli*

*AOU Meyer, Clinica pediatrica I - SOD Auxoendocrinologia Pediatrica, Firenze, Italia*

### INTRODUZIONE

Il progressivo miglioramento delle strategie terapeutiche nella cura dei tumori cerebrali infantili ha comportato un notevole incremento della sopravvivenza dei pazienti, focalizzando l'attenzione sulle complicanze a lungo termine delle terapie. Tra queste le complicanze endocrinologiche secondarie alla neoplasia, all'intervento neurochirurgico, alla chemio/radioterapia stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante per impatto e frequenza.

### SCOPO DELLO STUDIO

Valutare il rischio di ipotiroidismo nei bambini con tumori del sistema nervoso centrale trattati con radioterapia afferenti al servizio di Neuro-Onco-Endocrinologia dell'Ospedale Pediatrico "Anna Meyer" di Firenze.

### MATERIALI E METODI

Dei 103 pazienti afferenti al Servizio abbiamo retrospettivamente selezionato 84 pazienti di cui 53 maschi e 31 femmine con età media alla diagnosi di  $6.02 \pm 4.7$  anni. Non sono stati inclusi pazienti con tumori della regione ipotalamo-ipofisaria.

### RISULTATI

78/84 pazienti (92%) sono stati sottoposti a resezione chirurgica, 82/84 trattati con chemioterapia di cui 38 con alte dosi, 68/84 con radioterapia di cui 43 con irradiazione cranio-spinale.

L'analisi dosimetrica ha mostrato che la dose assorbita dalla tiroide nei pazienti con ipotiroidismo è significativamente più elevata rispetto a quella dei pazienti in eutiroidismo (25,8 Gy vs 15,4 Gy rispettivamente;  $p = 0,000$ ). Inoltre se la dose media assorbita di radiazioni è maggiore di 15 Gy il rischio di sviluppare ipotiroidismo aumenta di 11,3 volte rispetto a dosi inferiori ( $p = 0,019$ ). La CT ad alte dosi è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipotiroidismo.

### CONCLUSIONI

Le alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide sono tra le complicanze endocrinologiche più comuni nei tumori del SNC. Tali complicanze possono comparire anche a distanza di tempo dal termine delle terapie. Risulta pertanto fondamentale un follow-up endocrinologico periodico e prolungato di questi pazienti per evidenziare e trattare tempestivamente tali sequele. L'analisi dosimetrica potrebbe individuare le dosi soglia per il rischio di ipotiroidismo nei bambini trattati con RT.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 6 LATE - COMPENSO METABOLICO E SENSIBILITÀ INSULINICA NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1: RUOLO DELLA VITAMINA D E DEGLI ACIDI GRASSI OMEGA-3

Francesco Cadario <sup>(1)</sup>

Clinica Pediatrica, AOU Maggiore della Carità Novara, Novara, Italia <sup>(1)</sup>

### SCOPO DELLO STUDIO

Valutare il metabolismo glico-insulinemico in relazione al rapporto tra acido arachidonico e acido eicosapentanoico (AA/EPA) e allo status vitaminico D.

### MATERIALI E METODI

In studio 75 bambini (39 maschi e 36 femmine): 55 affetti da diabete mellito di tipo 1, età media (media±DS) 10,40±4,14 anni e 20 controlli sani, matchati per età e sesso; 45/55 T1D sono esordi recenti (anni 2015-2017), mentre 10 hanno esordito prima del 2015. Tutti i casi sono stati valutati per parametri auxologici, metabolici (HbA1c), ormonali (vitamina D) al momento dell'esordio (TE) e basalmente (T0). Un dosaggio di AA, EPA (e relativo rapporto), DHA è stato effettuato mediante prelievo capillare su carta assorbente. Al T0, una valutazione dell'*intake* dietetico di vitamina D ed acidi grassi omega è stata effettuata per tutti i soggetti, mediante colloquio con la dietista.

### RISULTATI

I bambini con T1DM assumono con la dieta una minor quota di carboidrati, una maggiore quantità di fibre e di AA ( $p<0,05$ ) rispetto ai controlli. Non sono emerse differenze significative in livelli ematici di AA, EPA e DHA tra casi e controlli. All'esordio, vi è una spiccata ipovitaminosi D (85%) e i bambini con deficit grave ( $\leq 10\text{ng/ml}$ ) mostrano una chetoacidosi più severa ( $p<0,05$ ). Al T0, i bambini con fabbisogno insulinico  $\leq 0,5\text{IU/Kg/die}$  presentano un maggior *intake* dietetico di EPA, un rapporto su sangue AA/EPA più basso, valori glicemici medi e una DS minore ( $p<0,05$ ) rispetto ai bambini con fabbisogno insulinico più elevato. I pazienti con rapporto AA/EPA  $< 23$  (25° centile) mostrano un minore fabbisogno insulinico ( $p<0,05$ ), un maggiore *intake* di EPA ( $p<0,05$ ), maggiori valori ematici di EPA e DHA ( $p<0,01$ ). Al T0, i bambini con livelli di vitamina D insufficienti o deficitari (68%) presentano valori di HbA1c maggiori vs livelli sufficienti ( $p<0,05$ ). Vitamina D correla con PH e HCO<sub>3</sub> ( $p<0,05$ ;  $r:0,335$ ), mentre il rapporto AA/EPA correla negativamente con intake di EPA ( $p<0,001$ ;  $r:-0,497$ ).

### CONCLUSIONI

Lo studio conferma una rilevante ipovitaminosi D in bambini affetti da T1DM. Un basso rapporto AA/EPA e un buono status vitaminico D sembrano influire sul metabolismo glico-insulinemico, suggerendo un possibile ruolo nella preservazione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche e nel controllo metabolico, per effetto antinfiammatorio e immunomodulante.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 7 LATE - ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE A BISFENOLO A E FTALATI ED ALTERAZIONI DEL TIMING PUBERALE

*Annalisa Deodati*

*Università degli Studi di Roma 'Tor Vergata', Ospedale Pediatrico 'Bambino Gesù-Uoc di Endocrinologia Pediatrica, Roma, Italia*

### INTRODUZIONE

Ftalati e bisfenolo A (BPA) sono contaminanti ambientali non persistenti, diffusamente utilizzati nell'industria della plastica. Studi in modelli animali hanno documentato come l'esposizione a queste sostanze, considerate Endocrine Disruptors, possa interferire con il timing della pubertà.

### OBIETTIVO

Valutare l'associazione tra l'esposizione a BPA e ftalati e le condizioni di telarca prematuro idiopatico (TPI) e pubertà precoce centrale idiopatica (PPCI).

### METODI

Abbiamo condotto uno studio caso-controllo su 69 bambine, suddivise in 3 gruppi: 21 bambine con PPCI (età media  $7.28 \pm 0.84$ ), 25 con TPI (età media  $6.71 \pm 1.51$ ) e 23 controlli (età media  $7.3 \pm 2.35$ ). Sono stati valutate le concentrazioni urinarie degli inquinanti, BPA e metaboliti degli ftalati (MEHP-MEHHP-MEOHP) mediante spettrometria di massa (LCMS), l'assetto ormonale e i parametri auxologici.

### RISULTATI

In tutte le bambine arruolate sono state rilevati livelli urinari misurabili di BPA e degli ftalati, a testimonianza che tutta la popolazione studiata, inclusi i controlli, è stata esposta a tali contaminanti ambientali.

Le bambine con TPI hanno mostrato livelli urinari di MEOHP significativamente più elevati rispetto ai controlli ( $p < 0.05$ , test di Kolmogorov-Smirnov): le rispettive mediane erano 13.56 mcg/g creatinina (range 4.2 -74.92) vs 5.64 mcg/g creatinina (range 1.5-35.9). Nessuna differenza è stata riscontrata tra le bambine con PPCI e TPI rispetto ai controlli per il BPA e i gli altri metaboliti degli ftalati (MEHP e MEHHP).

### CONCLUSIONI

I nostri risultati, seppur preliminari, mostrano che tutta la popolazione studiata è esposta a tali contaminanti ambientali e che il telarca prematuro idiopatico si associa ad una maggiore esposizione ambientale agli ftalati.

Padova, 27-29 settembre 2017

Padova Fiere

## 8 LATE - MORBO DI PLUMMER IN ETÀ EVOLUTIVA DA DUPLICE NODULARITÀ TIROIDEA IPERFUNZIONANTE

*Cristina Mucaria*<sup>(1)</sup> - *Giuseppe Boni*<sup>(2)</sup> - *Graziano Cesaretti*<sup>(1)</sup>

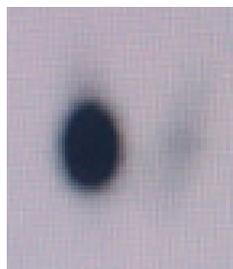
*Endocrinologia Pediatrica, UO Pediatria Universitaria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia*<sup>(1)</sup> - *Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia*<sup>(2)</sup>

È giunta al nostro ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica, A. N., di 15 anni e 10 mesi, inviata dal curante per disturbi del sonno, dimagrimento con aumento dell'appetito. Dall'anamnesi familiare e patologica remota non emergono dati particolarmente rilevanti, a parte una rinopatia allergica per cui la ragazza è attualmente in trattamento. Il menarca è comparso all'età di 11 anni e mezzo e i cicli mestruali vengono descritti come maggiormente regolari rispetto ai periodi precedenti.

Qualche giorno prima della visita aveva eseguito una valutazione della funzione tiroidea che aveva messo in evidenza una soppressione del TSH ed un incremento degli ormoni tiroidei (TSH 0,0054 mU/ml; FT<sub>4</sub> 17,28 pmol/l; FT<sub>3</sub> 6,51 pmol/l). Già in un controllo precedente il TSH era risultato ridotto (TSH <0,006 mU/ml). Al fine di valutare l'eziologia di questo alterato profilo ormonale tiroideo, viene eseguita un'ecografia del collo che dimostra la presenza di tiroide eutopica, con margini regolari e netti e di volume nella norma per età; ma, nel contesto di un parenchima di normale ecogenicità, viene individuata, nel lobo destro, una formazione ovoidale abbondantemente vascolarizzata, occupante la maggior parte del volume del lobo, a margini regolari e netti, a contenuto ipoecogeno con minima zona lacunare in posizione caudale; nel lobo sinistro, inoltre, in posizione laterale e centrale, è presente una seconda formazione ovoidale ipo-/isoecogena di volume inferiore rispetto alla lesione controlaterale e con minima vascolarizzazione limitata alla periferia. Sono presenti anche linfonodi di tipo reattivo aspecifico. Viene dunque programmato un ulteriore dosaggio degli ormoni tiroidei e degli autoanticorpi, che riconferma la soppressione del TSH con negatività degli anticorpi anti-tireorecettore.

L'esame scintigrafico con tecnezio 99m Tc pertecnetato mette in evidenza la presenza di due noduli "caldi", di cui il maggiore in corrispondenza del lobo destro, configurandosi la diagnosi di ipertiroidismo pre-tossico da adenoma tossico iperfunzionante o morbo di Plummer. La peculiarità del caso presentato è il rilievo contemporaneo di due noduli iperfunzionanti, che rappresenta in età evolutiva un evento piuttosto raro.

In considerazione della clinica e degli esami strumentali, dopo valutazione e discussione con i genitori della ragazza, si è deciso di programmare un intervento chirurgico in elezione di tiroidectomia.



Scintigrafia tiroidea con tecnezio  
99m Tc pertecnetato  
pertecnetato



Segreteria Organizzativa



Centro Congressi Internazionale Srl  
Via San Francesco da Paola, 37 - 10123 Torino  
Tel. 011 2446937 - Fax 011 2446950  
[siedp@congressiefiere.com](mailto:siedp@congressiefiere.com)