



XXIII CONGRESSO NAZIONALE
SIEDP 10 - 13 novembre 2021

ATTI DEL CONGRESSO



**COMUNICAZIONI ORALI
DIABETE**

120- Controllo metabolico e parametri di rischio cardiovascolare negli adolescenti con dm2 nell'anno della pandemia: studio multicentrico

Stefano Zucchini (1) - Dario Iafusco (2) - Valentino Cherubini (3) - Riccardo Schiaffini (4) - Lorenzo Lenzi (5) - Enza Mozzillo (6) - Valeria Calcaterra (7) - Francesco Gallo (8) - Claudia Arnaldi (9) - Maurizio Delvecchio (10) - Ivana Rabbone (11) - Nicola Minuto (12) - Angela Zanfardino (2) - Alessia Piscopo (2) - Valentina Tiberi (3) - Novella Rapini (4) - Sonia Toni (5) - Giulio Maltoni (1) - Barbara Predieri (13)

La riduzione della mobilità durante la pandemia ha causato un aumento del BMI e dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione obesa. Nei pazienti con DM1 si è assistito invece ad una maggior stabilità glicemica con HbA1c invariata. Gli adolescenti con DM2, caratterizzati dall'obesità, potrebbero aver risentito negativamente delle restrizioni. Obiettivi. Obiettivo primario dello studio era la valutazione dell'HbA1c tra visita pre-lock-down ed visita nei primi 4 mesi del 2021. Obiettivo secondario era il confronto dei parametri clinico-laboratoristici (BMI, colesterolo totale e HDL, trigliceridi) tra le 2 visite. Metodi. Raccolta retrospettiva di 56 pazienti (23 M, 33 F), provenienti da 12 centri del GdS di diabetologia della SIEDP. I criteri di inclusione erano età 10-20 anni, diagnosi di DM2, visita ed esami di laboratorio nei 4 mesi precedenti il lockdown e visita nei primi 4 mesi del 2021. L'età alla diagnosi era 13.1 ± 2.7 anni, alla visita prelock-down 14.7 ± 2.4 anni, familiarità per DM2 in 1/2 genitori nel 57% dei casi. La terapia alla prima visita era nessuna in 4 casi, metformina in 27 casi, insulina in 8 casi, metformina+insulina in 17 casi. Risultati. I livelli di HbA1c erano aumentati solo tendenzialmente tra pre e durante il lock-down (7.1 ± 1.8 vs 7.3 ± 2.1 ; p=NS). 22 pazienti hanno peggiorato il controllo metabolico ($>0.5\%$), 12 l'hanno migliorato ($<0.5\%$). 20 pazienti avevano una HbA1c $>7\%$ pre-lockdown e 24 durante il lockdown. Non si sono verificate variazioni significative tra e pre e durante il lock-down di BMI (31.2 ± 5.9 vs 31 ± 6.2), colesterolo totale (176 ± 35 vs 178 ± 31 mg/dl) e HDL (43.6 ± 9 vs 45.5 ± 12 mg/dl), trigliceridi (143 ± 198 vs 130 ± 73 mg/dl). Nessuna variazione significativa nei sottogruppi di M e F esaminati separatamente. L'HbA1c alla visita pre-lock-down correlava significativamente con quella durante il lock-down solo nelle F (p=0.0001). I pazienti in terapia insulinica erano 25 prima del lock-down e 22 durante il lock-down. Conclusioni. Il lungo periodo di restrizioni nel corso della pandemia non sembra aver modificato significativamente controllo metabolico e fattori di rischio cardiovascolare negli adolescenti con DM2 seguiti dai centri italiani della SIEDP. L'andamento metabolico dei pazienti di sesso maschile è risultato più irregolare rispetto a quello dei pazienti di sesso femminile.

129 - L'effetto lockdown: come il controllo glicemico si è modificato nei pazienti pediatrici con diabete tipo 1 durante la pandemia

Fortunato Lombardo (1) - Giuseppina Salzano (1) - Bruno Bombaci (1) - Pietro Basile (1) - Salvatore Mollica (1) - Stefano Passanisi (1) - Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva, Messina, Italia (1)

Obiettivi: Valutare l'impatto del *lockdown* decretato da Marzo a Maggio 2020, all'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, sul controllo glicemico in una coorte di pazienti pediatrici affetti da diabete di tipo 1.

Metodi: Sono stati arruolati 85 pazienti di età compresa tra 5 e 18 anni affetti da diabete tipo 1 utilizzatori di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia, i cui dati glicemici sono stati analizzati relativamente a tre intervalli consecutivi di tempo: *pre-lockdown*, *lockdown*, *post-lockdown*, ciascuno della durata di 90 giorni. Sono stati valutati quali indicatori del controllo glicemico: *time in range* (TIR), *time above range* (TAR), *time below range* (TBR), coefficiente di variabilità (CV), emoglobina glicata. Ulteriori dati clinici considerati sono stati: parametri auxologici, durata di malattia, tipo di terapia insulinica praticata. Sono stati statisticamente confrontati i dati glicemici relativi ai 3 differenti intervalli di tempo. I partecipanti sono stati inoltre divisi in sottogruppi in base all'età (pre-puberale, puberale, adolescenza) e al tipo di terapia insulinica (multiniettiva, microinfusori non automatizzati, *hybrid closed-loop*) per valutare l'influenza di queste variabili sul controllo glicometabolico.

Risultati: Durante il periodo del *lockdown* è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo di TIR, TAR, CV ed emoglobina glicata, indipendentemente dall'età e dal tipo di terapia insulinica praticata. Nel periodo *post-lockdown*, tale miglioramento è rimasto invariato soltanto nei pazienti di età pre-puberale o utilizzatori di sistemi *hybrid closed-loop*, mentre nei restanti sottogruppi è emerso un peggioramento del controllo glicemico con riscontro di parametri glicometabolici sovrapponibili a quelli *pre-lockdown*.

Conclusioni: Lo sviluppo e la diffusione delle tecnologie applicate al diabete e dei sistemi di telemedicina hanno favorito un miglioramento del controllo glicemico durante il *lockdown* nei pazienti pediatrici con diabete tipo 1. È possibile che la permanenza obbligatoria a casa e un maggiore controllo da parte dei caregivers abbiano giocato un ruolo cruciale nel miglioramento della gestione del diabete. A conferma di ciò, nel periodo *post-lockdown* il miglioramento dei target terapeutici è stato confermato solo nei bambini più piccoli. Inoltre, la persistenza di un miglior controllo glicemico negli utilizzatori di sistemi *hybrid closed-loop* conferma la superiorità terapeutica dei suddetti dispositivi.

Aragona M, Rodia C, Bertolotto A, et al. Type 1 diabetes and COVID-19: The «lockdown effect». *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108468.

Tornese G, Ceconi V, Monasta L, et al. Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19 Quarantine and the Role of In-Home Physical Activity. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22:462–7.

105 - Forte aumento della chetoacidosi diabetica all'esordio del diabete tipo 1 in Italia durante i mesi di sospensione forzata delle attività per la pandemia sars-cov-2

Valentino Cherubini (1) - Gruppo di Studio Diabetologia Prevenzione DKA (2) - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Dipartimento Materno-Infantile, ANCONA, Italia (1) - SIEDP, ISPED, Torino, Italia (2)

Obiettivi. È stato ipotizzato che durante la pandemia SARS-CoV-2 si sia verificato un aumento della frequenza di chetoacidosi diabetica (Diabetic Ketoacidosis, DKA) alla diagnosi di diabete tipo 1 (DT1). In Italia la sospensione forzata di tutte le attività è stata imposta nei mesi marzo-maggio 2020 mentre una sospensione totale e parziale si sono alternate durante giugno-dicembre 2020. Scopo di questo lavoro è stato valutare la frequenza della DKA durante la pandemia.

Metodi. Dati clinici e di laboratorio di bambini al di sotto di 15 anni con nuova diagnosi di DT1 sono stati raccolti da 40 centri di diabetologia pediatrica italiani nel periodo 2017-2020. La DKA è stata definita secondo le linee guida ISPAD. I risultati sono stati valutati come percentuale e intervalli di confidenza al 95% (IC95%). È stata confrontata la frequenza di DKA ad intervalli mensili del periodo 2017-2019 con il 2020.

Risultati. Su 3230 bambini reclutati nell'intero periodo, 1194 avevano la DKA alla diagnosi di DT1 con una frequenza del 37.0% (35.3-38.7) e senza differenze tra i generi. Nei bambini di età <4 anni si è osservata la frequenza di DKA più alta, 41.5% (37.7-45.3). La frequenza per anno è stata 35.3% (31.9-39.0) nel 2017; 37.2% (33.7-40.7) nel 2018; 35.3% (32.0-38.7) nel 2019; 39.6% (36.4-42.8) nel 2020. Nei mesi di sospensione delle attività imposte dalla pandemia si è registrato un significativo aumento di DKA rispetto allo stesso periodo del triennio precedente (tabella 1).

Conclusioni. L'aumento preoccupante della DKA alla diagnosi di diabete, che supera il 9% durante i mesi di sospensione totale delle attività e si mantiene superiore al 5% per tutto il resto del 2020, suggerisce che molti bambini hanno ricevuto in ritardo la diagnosi di diabete e indica la necessità di dedicare maggiori energie alla prevenzione.

Tabella 1. Frequenza di DKA all'esordio di diabete tipo 1 durante i mesi di sospensione forzata delle attività per pandemia SARS-CoV-2 in Italia

Periodo	2017-19		2020		p
	Frequenza (%)	IC95%	Frequenza (%)	IC95%	
gennaio-febbraio	36.1	31.7 - 40.8	28.7	22.0 - 36.3	0.104
marzo-maggio	33.2	29.3 - 37.3	42.3	35.4 - 49.4	0.027
giugno-dicembre	36.1	33.5 - 38.7	41.5	37.3 - 45.7	0.030

185 - Il Glucose Management Indicator non coincide con l'HbA1c in più del 30% di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1

Claudia Piona (1) - Marco Marigliano (1) - Enza Mozzillo (2) - Francesca Di Candia (2) - Angela Zanfardino (3) - Dario Iafusco (3) - Giulio Maltoni (4) - Stefano Zucchini (4) - Elvira Piccinno (5) - Maurizio Delvecchio (5) - Claudio Maffei (1) - Pediatria B, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università e AOUI di Verona, Verona, Italia (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (2) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia (3) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (4) - UOC Malattie Metaboliche e Diabetologiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (5)

Obiettivo: Il *Glucose Management Indicator* (GMI) è una metrica calcolata dalla media glicemica misurata con il monitoraggio in continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring, CGM*) utile come indicatore di controllo glicemico a lungo termine e come stima del valore di emoglobina glicata (HbA1c). Obiettivo primario: testare l'ipotesi che HbA1c e GMI siano significativamente diversi in un campione di bambini/adolescenti con DT1. Obiettivo secondario: identificare i potenziali fattori che influenzano tale differenza.

Metodi: Il valore di HbA1c e i dati CGM *real-life* delle 12 settimane e delle 4 settimane precedenti la misurazione di HbA1c sono stati raccolti in 805 bambini/adolescenti con DT1. La differenza assoluta tra HbA1c e GMI è stata calcolata sia per il periodo di 12 settimane che per quello di 4 settimane. La proporzione di pazienti con discordanza <0.1 , ≥ 0.5 e ≥ 1.0 è stata calcolata nell'intera popolazione in studio e in sottogruppi di soggetti individuati in base al tipo di CGM [*Intermittently scanned CGM (isCGM)* versus *real-time CGM (rtCGM)*], terapia insulinica (multiniettiva versus microinfusore), genere, età e stadio puberale. L'analisi di regressione è stata eseguita utilizzando la discordanza HbA1c-GMI come variabile dipendente e le caratteristiche cliniche come variabili indipendenti.

Risultati: Il 24.8%, 33.9% e 9.2% dei soggetti presentava un valore di discordanza HbA1c-GMI, calcolata sulla media glicemica delle 12 settimane antecedenti la misurazione di HbA1c, pari a <0.1 , ≥ 0.5 e ≥ 1.0 , rispettivamente. Non sono state riscontrate differenze significative nella proporzione di pazienti discordanti confrontando i pazienti stratificati per tipo di CGM, terapia insulinica, genere, età e stadio puberale. L'analisi di regressione multipla ha dimostrato che la discordanza GMI-HbA1c non era significativamente spiegata da età, genere, BMI, tipo di CGM, terapia insulinica, emoglobina, presenza di anemia e di malattie autoimmuni ($R^2=0.012, p=0.409$). L'analisi della discordanza HbA1c-GMI, calcolata sulla media glicemica delle 4 settimane antecedenti la misurazione di HbA1c, ha dimostrato risultati simili.

Conclusioni: Più di un terzo dei bambini e adolescenti con DT1 ha un valore di GMI differente dall'HbA1c. Questo risultato suggerisce di considerare con attenzione possibili discordanze rispetto al valore di HbA1c quando si utilizza il GMI nella pratica clinica.

235 - Efficacia del controllo glicemico con minimed 670g: dati a 18-24 mesi

Angela Zanfardino (1) - Stefano Passanisi (2) - Alessio Galati (3) - Giusy Salzano (2) - Federica Ortolani (3) - Alessia Piscopo (1) - Stefano Curto (1) - Bruno Bombaci (2) - Dario Iafusco (1) - Fortunato Lombardo (2) - Elvira Piccinno (3) - Maurizio Delvecchio (3) - Università della Campania "L. Vanvitelli", Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (1) - Università di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva Gaetano Barresi, Messina, Italia (2) - AOUC Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (3)

EFFICACIA DEL CONTROLLO GLICEMICO CON MINIMED™ 670G: DATI A 18-24 MESI

MINIMED™ 670G è il primo sistema ibrido (HCL) di erogazione dell'insulina. Non esistono in letteratura dati di efficacia oltre i 12 mesi dall'impianto. Obiettivi dello studio: descrivere il controllo glicemico >12 mesi dall'impianto e valutare il numero di interruzioni dell'automatismo. Metodi: 20 pazienti (11 maschi) con HCL fino a 24 mesi; scarico dati su 15 giorni ogni 6 mesi; età esordio 7.2 anni; età inizio HCL (T0): 12 anni. A 6 mesi (T6) erano disponibili 20 pazienti, a 12 (T12) 17 pazienti, a 18 (T18) 14 pazienti, a 24 (T24) 9 pazienti. Time in range (TIR, glicemia 70-180 mg/dl): a T0 65.5%, a T6 67.5%, a T12 70.7%, a T18 72.5%, a T24 77% (TIR a T18 vs TIR a T0 p=0.044; p=ns per gli altri confronti. Time below the range (TBR, glicemia 54-70 mg/dl): 1% a tutti i tempi (0% glicemie <54 mg/dl a tutti i tempi). Glicemia da sensore: a T0 160.5 mg/dl (CV 33.4%), a T6 159.5 mg/dl (CV 32.7%), a T12 157 mg/dl (CV 30.8%), a T18 154 mg/dl (CV 31.3%), a T24 144 mg/dl (CV 32.3%), senza differenze significative rispetto a T0 a nessun tempo sia per glicemia che CV. Misurazioni glicemiche: significativamente ridotte a tutti i tempi (p<0.025) rispetto alle 6.5/die (3.15 calibrazioni/die) di T0; 4.35/die (3 calibrazioni/die) a T6, 3.8/die (3 calibrazioni/die) a T12, 4.3/die (2.9 calibrazioni/die) a T18, 4.5/die (2.9 calibrazioni/die) a T24. Insulina basale: 50% del totale a T0, 46.9% a T6, 48% a T12, 48.5% a T18, 46% a T24. L'automatismo è stato interrotto 6 volte/paziente a T0, senza differenze significative durante il follow-up (4.5 a T6, 5 a T12, 5.5 a T18, 5 a T24). HbA1c: T0 7.3%, T6 7.1%, T12 7%, T18 7.05%, T24 6.7%. MINIMED™670G sembra in grado di migliorare la glicemia e il TIR fino a 24 mesi. La numerosità campionaria si ripercuote sulla significatività statistica. Il numero di errori che interrompe l'automatismo non varia durante il follow-up, mentre il numero di misurazioni glicemiche si riduce dai 6 mesi. La numerosità campionaria è in corso di ampliamento.

130 - Valutazione del controllo metabolico in pazienti con diabete mellito tipo 1 avviati ad advanced hybrid closed loop

Barbara Piccini (1) - Benedetta Pessina (2) - Federica Barni (1) - Franca Benucci (3) - Silvia Farina (1) - Emanuela Laudani (1) - Lorenzo Lenzi (1) - Valeria Papaciuoli (1) - Sonia Toni (1) - Diabetologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze, Italia (1) - Università di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italia (2) - Diabetologia pediatrica, UO Pediatria, San Luca, Lucca, Italia (3)

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO METABOLICO IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1 AVVIATI AD ADVANCED HYBRID CLOSED LOOP

OBIETTIVI

I sistemi advanced hybrid closed loop (AHCL) rappresentano lo step tecnologico di ultima generazione per migliorare il controllo metabolico dei soggetti con diabete mellito tipo 1 (DM1). Scopo dello studio è descrivere nella pratica clinica il controllo metabolico in pazienti avviati a terapia con AHCL Medtronic Minimed 780G.

METODI

Sono stati inclusi 37 pazienti con DM1 (19 M, età 15 ± 7.4 aa, durata DM1 8.7 ± 5.9 aa, HbA1c $7.2\pm 0.7\%$) che passavano ad AHCL (10 da multiniettiva e 27 da microinfusore). Sono stati valutati tempo in target (TIR 70-180 mg/dl), nei differenti range glicemici (> 180 , > 250 , < 70 , < 54 mg/dl), coefficiente di variabilità (CV), basale/bolo, glicata stimata (GMI) in: M (modalità manuale), A1 (prime due settimane automode), A2 (ultime due settimane automode), A 1 mese (primo mese automode), A 3 mesi (primi tre mesi automode). È stata valutata l'HbA1c T0 e T90 (dopo 3 mesi con AHCL).

RISULTATI

Il TIR aumentava da M a A1 ($67.9\pm 11\%$ vs $75.3\pm 9.3\%$; $p < 0.0001$), diminuiva il tempo > 180 mg/dl ($23.9\pm 8.7\%$ vs $18.9\pm 7.0\%$; $p < 0.0001$) e > 250 mg/dl ($5.5\pm 3.5\%$ vs $3.7\pm 3\%$; $p < 0.001$), senza differenza nel tempo < 70 e 54 mg/dl e nel CV. La GMI diminuiva da $7\pm 0.4\%$ a $6.8\pm 0.3\%$ ($p < 0.0001$). La percentuale bolo passava da $54.4\pm 11.7\%$ a $61.3\pm 5.9\%$ ($p < 0.0001$). Il miglioramento del TIR persisteva in tutti i periodi automode e in A2 raggiungeva $78.7\pm 7.6\%$ vs A1 $75.3\pm 9.3\%$ ($p < 0.0001$), senza aumento dei boli automatici. In A2 il 45.9% dei soggetti raggiungeva un TIR $> 80\%$ (vs 29.7% in A1). In A2 il TIR era maggiore nei pazienti con tempo di insulina attiva 2 ore e target 100 mg/dl rispetto ai pazienti con impostazioni meno aggressive ($86\pm 4\%$ vs $77.5\pm 7.4\%$; $p < 0.004$). L'HbA1c T90 (24/37 pazienti) migliorava ($7.2 \pm 0.8\%$ vs $6.7\pm 0.5\%$; $p < 0.001$).

CONCLUSIONI

Il sistema AHCL ha permesso il rapido raggiungimento del TIR raccomandato ($> 70\%$) nei soggetti esaminati e il suo mantenimento nel tempo, in linea con valori di HbA1c $< 7\%$ a tre mesi. L'utilizzo di setting più aggressivi ha consentito il raggiungimento di TIR $> 80\%$ senza aumentare il tempo in ipoglicemia.

167 - Micro vescicole in bambini e adolescenti con diabete tipo 1: ruolo all'esordio in fase acuta di malattia (progetto MINDFUL)

Silvia Savastio (1) - Davide Raineri (2) - Giuseppe Cappellano (2) - Camilla Barbero Mazzucca (2) - Erica Pozzi (1) - Sara Zanetta (1) - Simonetta Bellone (1) - Ivana Rabbone (1) - Annalisa Chiocchetti (2) - Divisione di Pediatria, UPO, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1) - Centro di Ricerca Traslationale sulle Malattie Autoimmuni e Allergiche, UPO, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (2)

Obiettivi. Le vescicole extracellulari (VE) sono piccole particelle rilasciate nei fluidi biologici da tutte le cellule e svolgono un importante ruolo nella comunicazione intracellulare, in quanto trasportano un "carga" di informazioni sotto forma di proteine, mRNA e miRNA. Esse sono pertanto in grado di riprogrammare la cellula bersaglio con la quale si fondono. In condizioni patologiche le VE aumentano in numerosità e tipologia e sarebbero pertanto candidabili ad essere buoni biomarcatori di malattia. Abbiamo recentemente validato un metodo citofluorimetrico rapido per identificare e contare le VE circolanti in meno di un'ora, rendendo la metodica adatta ad un laboratorio analisi. Lo scopo del presente studio è stato quello di quantificare le VE più abbondanti nel sangue periferico (leucocitarie, endoteliali, piastriniche) di pazienti con diabete tipo 1 e confrontarle con soggetti di controllo al fine di individuare possibili biomarcatori di malattia.

Metodi. Sono stati arruolati bambini e adolescenti con diabete tipo 1 all'esordio (n=15) e 17 bambini sani come gruppo di controllo. Lo studio è iniziato nel Gennaio 2020 ed è attualmente in corso. Al momento dell'esordio e a distanza di 6 e 12 mesi, i pazienti sono sottoposti a valutazione clinica e metabolica (HbA1c, c peptide), oltre che al prelievo di sangue periferico per la valutazione delle VE. Le VE sono state analizzate mediante citofluorimetria a flusso utilizzando una metodica (BD) in grado di identificarle direttamente su sangue fresco senza manipolazione. Sono stati utilizzati anticorpi che colorano le VE leucocitarie (CD45+), endoteliali (CD31+) e piastriniche (CD31+CD41a+).

Risultati. Abbiamo osservato una significativa diminuzione delle VE-CD45+ nei pazienti con esordio di diabete di tipo 1. A 6 mesi dalla diagnosi, la conta assoluta delle VE-CD45+ ritorna ai livelli basali, paragonabili a quelli riscontrati nei controlli sani. Non sono state osservate differenze significative nelle conte assolute delle VE endoteliali e piastriniche sia all'esordio sia a 6 mesi dalla diagnosi di diabete.

Conclusioni. I risultati ottenuti sono preliminari e saranno confermati ampliando la casistica dei pazienti. Le VE leucocitarie potrebbero subire un sequestro su base autoimmune e la loro riduzione nel sangue periferico potrebbe rivelarsi un biomarcatori di fase acuta di diabete di tipo 1.

40 - Differenze di genere e rischio cardiovascolare in bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1: il ruolo della dieta

Alice Maguolo (1) - Francesca Olivieri (1) - Margherita Cendon (1) - Paola Peverelli (2) - Francesca Tomasselli (1) - Mara Tommasi (1) - Tatiana Trandev (1) - Claudia Piona (1) - Elena Fornari (1) - Anita Morandi (1) - Claudio Maffei (1) - Dipartimento di Chirurgia, Odontoiatria, Pediatria e Ginecologia, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica,, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Università degli studi di Verona, Verona, Italia (1) - Pediatria di Belluno, ULSS 1, Belluno, Italia (2)

Introduzione: La malattia cardiovascolare è la principale causa di morbilità e mortalità negli individui con diabete mellito tipo 1 (DMT1). Contrariamente a quanto accade nella popolazione generale, il rischio cardiovascolare sembra essere aumentato nelle donne diabetiche, soprattutto in età giovanile. L'identificazione dei principali fattori di rischio cardiovascolare (FRCV) nei bambini e negli adolescenti con DMT1 è utile nella pratica clinica, al fine di attuare strategie preventive e terapeutiche mirate a ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare di questi pazienti.

Obiettivi: esplorare se esistono differenze nella distribuzione dei FRCV nei maschi e nelle femmine e di testare l'ipotesi che le femmine con DMT1, più dei maschi, abbiano un profilo cardiometabolico peggiore e abitudini nutrizionali proaterogene sin dall'età pediatrica.

Metodi: studio trasversale, non randomizzato. Sono misurati i dati antropometrici, pressori, biochimici (HbA1c, profilo lipidico), lo stadio puberale, la terapia insulinica e la dieta (diario pesato per 3 giorni) di 314 bambini con DMT1 (3-18 anni; 178 maschi) arruolati nel 2019. La distribuzione dei FRCV noti è stata analizzata in base all'età e al sesso. Sono state eseguite analisi di regressione logistica binaria per testare le associazioni indipendenti tra sesso, FRCV e dieta.

Risultati: Bambine e adolescenti femmine hanno mostrato valori più elevati di colesterolo LDL e trigliceridi ($p < 0,01$) e una maggiore percentuale di fibre, acidi grassi monoinsaturi (tutti $p < 0,001$) e lipidi ($p = 0,022$) assunti con la dieta, rispetto ai maschi. È stata inoltre riscontrata un'associazione tra LDL-c elevate, sesso [OR (i.c.): 2.569 (1.178-5.604); $p = 0.018$] e assunzione di lipidi con la dieta [OR (i.c.): 1.089 (1.011-1.173); $p = 0.025$], indipendente da età, stadio puberale, body mass index, durata del diabete, apporti calorici totali e fibra.

Conclusioni: Elevati livelli di LDL-c costituiscono uno dei principali FRCV. Durante l'età evolutiva, le femmine con DMT1 hanno mostrato valori di LDL-c più elevati rispetto ai maschi, associato a un'aumentata assunzione di lipidi con la dieta. Pertanto, interventi nutrizionali precoci, soprattutto nelle bambine e nelle adolescenti, potrebbero essere utili per ridurre l'introito di lipidi nella dieta, contribuendo così a ridurre l'LDL-c.

58 - Caso clinico: diabete mellito early onset e immunodeficit congenito

Federica Ortolani (1) - Alessio Galati (1) - Antonella Marucci (2) - Rosa Di Paola (2) - Marcella Vendemiale (3) - Rosalia Muciaccia (1) - Elvira Piccinno (1) - Vincenzo Trischitta (2) - Maurizio Delvecchio (1) - UOC Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (1) - Research Unit of Diabetes and Endocrine Diseases, Poliambulatorio "Giovanni Paolo II", IRCCS-CSS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italia (2) - Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (3)

Maschio, 6 mesi e 1 giorno, si ricovera per chetoacidosi diabetica (glicemia 702 mg/dl, pH 7.24). Peso 10°-25° centile, lunghezza 25°-50° centile. Inizia terapia reidratante e insulinica con progressivo compenso metabolico. Anticorpi per diabete: anti-GAD e anti-ZnT8: negativi; anti-insulina (72.4 UA/ml, vn<5) e anti IA2 (12.2 UA/ml, vn<5): positivi. Dopo 2 settimane nuovo ricovero per iperpiressia. Emocoltura: positiva per Staphylococcus Aureus e Klebsiella Oxytoca. Viene trattato con antibioticoterapia. Ulteriori esami mostrano anemia (test di Coombs diretto positivo) con necessità di emotrasfusioni e neutropenia (anticorpi antineutrofili negativi). A 9 mesi, diarrea persistente associata a ritardo di crescita. Screening sierologico per celiachia, RAST, sangue occulto e coprocoltura: negativi. Esegue endoscopia che mostra un quadro di Malattia Infiammatoria Cronica per cui inizia terapia con Mesalazina con lento miglioramento del quadro malassorbitivo. A dieci mesi edema, dolore e iperemia delle articolazioni delle dita di mani e piedi. Viene diagnosticata artrite idiopatica giovanile poliarticolare ed avviata terapia steroidea.

In considerazione della giovanissima età e della clinica, viene sospettata in prima ipotesi una disregolazione immunitaria congenita, in seconda ipotesi un diabete mellito autoimmune ad esordio molto precoce. E' stata eseguita analisi genetica mediante pannello NGS per diabete monogenico con riscontro di doppia mutazione in eterozigosi del gene LRBA (c.1963C>T, p.Arg655* già nota e c.2999_3000delC, p.Ser1000Tyrfs*2 mai descritta) entrambe inseriscono uno stop codon nella sequenza codificante e sono patogenetiche. L'analisi dei genitori e della sorella ha mostrato la condizione di eterozigosi per tutti.

Il deficit di LRBA (o immunodeficienza comune variabile tipo 8) è un raro disordine immunitario su base genetica a trasmissione autosomica recessiva. Presenta ampio spettro clinico, che varia dal diabete mellito ad esordio precoce, a infezioni gravi, a fenomeni autoimmunitari. Le strategie terapeutiche per il deficit immunitario sono costituite dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche e dall'abatacept.

A 15 mesi il paziente ha eseguito trapianto di midollo osseo dalla sorellina. Al momento le condizioni generali sono buone, il diabete è gestito sin dall'esordio con sistemato integrato con allarme predittivo, il malassorbimento è regredito e l'artrite è in remissione.

251 - Insorgenza di alterazioni neuronali periferiche in adolescenti affetti da diabete. un follow-up di sei anni

Erika Daniele (1) - Davide Tinti (1) - Daniele Marcotulli (2) - Carlotta Canavese (2) - Luisa de Sanctis (1) - Centro di Diabetologia Pediatrica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia (1) - Neuropsichiatria Infantile U, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia (2)

Autore presentante: < 35 anni

Introduzione

La neuropatia diabetica (ND) è una delle complicanze microvascolari più insidiose del diabete tipo 1 (DMT1), i cui segni iniziali possono comparire già in età pediatrica. Obiettivo di questo studio è valutare la presenza di segni sospetti per neuropatia diabetica e valutare eventuali correlazioni con i principali parametri clinico-metabolici, in una coorte di adolescenti e giovani adulti affetti da DMT1.

Metodi

Ad una coorte di 72 adolescenti affetti da DMT1 sottoposti ad elettroencefalografia (ENG) e seguiti in un follow-up di 6 anni è stata proposta la compilazione dei questionari Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI, per la ricerca di disfunzione somatica), COMPASS 31 (specifico per anomalie della componente autonoma) e Clarke (percezione delle ipoglicemie).

Sono stati raccolti peso, altezza, BMI, durata di malattia, regime e fabbisogno insulinico, HbA1c, complicanze o patologie autoimmuni, adeguatezza della dieta e dell'attività fisica e numero di episodi di ipoglicemia e di chetoacidosi negli ultimi 12 mesi.

Risultati

34 soggetti hanno partecipato allo studio. Al MNSI, l'11,8% dei soggetti manifesta alterazioni compatibili con ND, mentre al Clarke la percentuale di soggetti con ridotta percezione dell'ipoglicemia raggiunge il 41%. Non è stata osservata una correlazione significativa tra i principali parametri clinico-metabolici e i questionari. Allo stesso modo non si sono osservate correlazioni tra un'alterazione della risposta autonoma all'ENG e i punteggi ai questionari MNSI e COMPASS 31 a distanza di 6 anni (P-value rispettivamente 0,57 e 0,86). E' stata osservata una correlazione tra anomalie ENG e maggior numero di ipoglicemie a distanza di 6 anni (rischio aumentato di 97 volte, P=0.009). E' stato infine osservato che al miglioramento della dieta (da non adeguata a parzialmente adeguata, fino a totalmente adeguata) si associa un decremento medio di 1,94 punti al questionario di Clarke (P=0,04).

Conclusioni

La frequenza di danni somatici in una popolazione di adolescenti e giovani adulti affetti da DMT1 si attesta al 12%, mentre quella di danni autonomici raggiunge il 41%. La presenza di danni autonomici registrati all'ENG aumenta di rischio di episodi ipoglicemici a distanza di 6 anni, anche se studi più ampi sono necessari per approfondirne la relazione.

168 - Alti livelli di anticorpi antitransglutaminasi predicono la malattia celiaca in bambini e adolescenti italiani con diabete mellito tipo 1.

Enza Mozzillo (1) - Francesca Di Candia (1) - Francesco Maria Rosanio (1) - Francesca Cardella (2) - Valentino Cherubini (3) - Maria Susanna Coccioli (4) - Giuseppe D'Annunzio (5) - Fiorella De Bernardis (6) - Maurizio Delvecchio (7) - Barbara Felappi (8) - Roberto Franceschi (9) - Francesco Gallo (10) - Caterina Grosso (11) - Dario Iafusco (12) - Elena Inzaghi (13) - Claudio Maffei (14) - Giulio Maltoni (15) - Stefano Passanisi (16) - Barbara Piccini (17) - Elvira Piccinno (7) - Barbara Predieri (18) - Maria Rossella Ricciardi (19) - Rosalia Roppolo (2) - Silvia Savastio (20) - Gianluca Tornese (21) - Renata Auricchio (22) - Adriana Franzese (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (1) - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina Palermo, Palermo, Italia (2) - Unità di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Dipartimento della salute delle donne e dei bambini. Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona, "G. Salesi", Ancona, Italia (3) - U.O.C di Pediatria, P.O. "D. Camberlingo", Francavilla Fontana, Francavilla Fontana, Italia (4) - Dipartimento di Scienze Pediatriche Generali e Specialistiche., IRCCS Istituto Giannina Gaslini Genova, Genova, Italia (5) - Centro Diabetologia Pediatrica di Cetraro., UOC Pediatria, Ospedale di Cetraro, ASP Cosenza, Cosenza, Italia (6) - UOC Malattie Metaboliche e genetiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXII, Bari., Bari, Italia (7) - Clinica pediatrica, ASST Spedali Civili Brescia., Brescia, Italia (8) - Diabetologia Pediatrica., Ospedale S Chiara, Trento, Trento, Italia (9) - UOC di Pediatria., Ospedale di Brindisi, Brindisi, Italia (10) - SC Pediatria e DEA Pediatrico, Ospedale Infantile, AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia (11) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica G. Stoppoloni, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia (12) - UOC diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Roma, Italia (13) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica., Università AOU Verona, Verona, Italia (14) - Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche., U.O. Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna., Bologna, Italia (15) - UOC Pediatria, AOU Policlinico "G. Martino", Messina, Messina, Italia (16) - Diabetologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze, Firenze, Italia (17) - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto., Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena., Modena, Italia (18) - SSD Diabetologia Pediatrica, Ospedale Microcitmico, ARNAS G. Brotzu Cagliari., Cagliari, Italia (19) - Diabetologia Pediatrica, Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità di Novara., novara, Italia (20) - S.C.U. Clinica Pediatrica – S.S. Endocrinologia, Diabetologia e altre malattie metaboliche., Istituto per l'infanzia IRCCS "Burlo Garofolo" Trieste, I, Trieste, Italia (21) - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (22)

Obiettivo: valutare le caratteristiche della malattia celiaca (MC) e della celiachia potenziale (CP) in bambini e adolescenti italiani con esordio di Diabete Mellito di tipo 1 (DM1) dal 2010 al 2019.

Metodi: studio multicentrico retrospettivo che ha previsto l'arruolamento di pazienti di età 0-18 anni, provenienti da 21 centri italiani, con diagnosi di DM1 avvenuta dal 01/01/2010 al 31/12/2019 ai quali è stata posta diagnosi concomitante o successiva di MC o CP. La diagnosi di MC veniva effettuata secondo le linee guida ESPGHAN indicate nel periodo di arruolamento(1), i pazienti che effettuavano biopsia e che mostravano mucosa intestinale istologicamente normale e/o infiammata venivano definiti come affetti da CP. I risultati sono riportati come Media \pm (DS)

Risultati: su 7037 esordi di DM1, 459 pazienti (6.5%) hanno avuto diagnosi di MC. Di questi 198 (43.1%) erano maschi, età 1.42-18, $7.62 \pm (3.98)$ anni. Inoltre, 99/7037 (1.4%), hanno avuto diagnosi di CP. Di questi 51 maschi (51.5%), età 1.16 – 15.9, $6.53 \pm (3.94)$ anni, venivano diagnosticati come affetti da CP. Il titolo di anti-tTG è risultato $33.93 \pm (5.59)$ volte maggiore del limite superiore di normalità (LS) (range 0.64-767.67, mediana 16.6) nei pazienti con MC; e di $3.8 \pm (5.23)$ del LS (range 0.05-28.57, mediana 1.88) nei pazienti con CP.

Conclusioni: la prevalenza di MC in bambini e adolescenti italiani con esordio di Diabete Mellito di tipo 1 è conforme ad altri dati europei (2). I nostri dati dimostrano che i valori di anti-tTG dei pazienti con diagnosi di MC conclamata erano 16.6 volte superiori al LS, suggerendo che la diagnosi di MC è predetta da alti livelli di anti-tTG anche nei bambini e adolescenti italiani con DM1.

REFERENZE

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54 (1):136-160
2. Celiac disease can be predicted by high levels of tissue transglutaminase antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2021 May;22(3):417-424.

113 - Stress ossidativo nel bambino/adolescente con diabete tipo 1: ruolo di controllo metabolico, età, sesso, eccesso ponderale

Anita Morandi (1) - Massimiliano Corradi (1) - Silvia Orsi (1) - Claudia Piona (1) - Chiara Zusi (1) - Silvia Costantini (1) - Marco Marigliano (1) - Claudio Maffei (1) - Università e AOUI di Verona, Pediatria B, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Verona, Italia (1)

Obiettivi: Confrontare lo stress ossidativo fra bambini/adolescenti con diabete tipo 1 (DT1) e bambini/adolescenti sani e determinare i predittori di stress ossidativo nel DT1.

Metodi: Abbiamo confrontato 412 pazienti con DT1 (età 3,6-23,5 anni) seguiti dall'esordio con 138 bambini/adolescenti sani (età 1,2-19,2 anni). Lo stress ossidativo è stato misurato come concentrazione sierica di unità Carratelli (U-Carr) di diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) (Diacron, Grosseto, Italia). I 331 pazienti con sensore glicemico hanno fornito le metriche glicemiche dei 3, 14 e 28 giorni pre-prelievo. Parametri valutati: media, "time below, in, or above range" (TBR, TIR e TAR); coefficiente di variazione (CV); deviazione standard (SD); "Low" e "High" "Blood Glucose Index" (LBGI, HBGI); M-value; "lability index" (LI); "average daily risk range" (ADDR); J-index; "continuous overall net glycemic action" (CONGA); "mean of daily differences" (MODD); "mean absolute glucose" (MAG); "mean amplitude of glycemic excursions" (MAGE). Sono inoltre stati raccolti HbA1c e misure antropometriche registrate ogni tre mesi durante tutto il follow-up e ne sono state calcolate le medie. L'analisi della varianza, aggiustata per età, sesso e z-BMI, è stata utilizzata per confrontare i d-ROMs fra casi e controlli e per identificare i predittori di d-ROMs nei 331 pazienti con sensore. L'età correlava con i d-ROMs fino ad un plateau a 12 anni, per cui è stata dicotomizzata sotto o sopra i 12 anni.

Risultati: i d-ROMs sono risultati significativamente più elevati nei casi che nei controlli [371.9(64.2) versus 324.9(46.3), $p < 10^{-16}$]. I d-ROMs sono risultati positivamente associati a TIR su 3 giorni, sesso femminile, z-BMI attuale e interazione [sesso maschile*età < 12 anni] [r^2 parziali: 0,048, 0,14, 0,016 e 0,074 rispettivamente, p : $6.5 \cdot 10^{-5}$, $1.3 \cdot 10^{-9}$, 0.022, $1 \cdot 10^{-7}$].

Conclusioni: Il DT1 si associa a precoce aumento dello stress ossidativo. Il TIR e non la variabilità glicemica, unitamente a età, sesso e z-BMI, spiegavano quasi il 30% della varianza dello stress ossidativo nel bambino/giovane con DT1. Pertanto, al di là del controllo metabolico, molti predittori restano ancora da identificare per poter meglio indirizzare l'azione di prevenzione cardiovascolare nel DT1.

ENDOCRINOLOGIA

50 - In pazienti con deficit isolato idiopatico di ormone della crescita (IIGHD) in trattamento con GH, il network dei miRNA si modifica e regola pathways coinvolti nella crescita e nel cancro

CECILIA CATELLANI (1) - GLORIA RAVEGNINI (2) - CHIARA SARTORI (1) - BEATRICE RIGHI (1) - SILVIA POLUZZI (3) - BARBARA PREDIERI (3) - LORENZO IUGHETTI (3) - SABRINA ANGELINI (2) - MARIA ELISABETH STREET (1) - AZIENDA USL-IRCCS DI REGGIO EMILIA, DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE, REGGIO EMILIA, Italia (1) - UNIVERSITA' DI BOLOGNA, DIPARTIMENTO DI FARMACIA E BIOTECNOLOGIE, BOLOGNA, Italia (2) - UNIVERSITA' DI MODENA E REGGIO EMILIA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE MATERNO-INFANTILI E DELL'ADULTO, MODENA, Italia (3)

Background e obiettivi: Il GH insieme ad IGF1, regola proliferazione, differenziamento ed apoptosi cellulare. Ad oggi si preferisce mantenere una continua sorveglianza in corso di terapia, anche se attualmente i dati clinici sono rassicuranti (studi SAGhE). I miRNA regolano l'espressione genica e sono coinvolti in numerosi processi biologici. Questo studio ha avuto l'obiettivo di selezionare i miRNA che variano in seguito al trattamento con GH e di valutare se questi avessero un impatto su pathways coinvolti nella cancerogenesi.

Metodi: sono stati arruolati 10 pazienti prepuberi normopeso con IIGHD (5 maschi, 5 femmine, EC: $8,79 \pm 0,82$ yr). I profili dei miRNA sono stati analizzati a -3,0 e a +3 mesi dall'inizio del trattamento con GH. I livelli di espressione dei miRNA ai tempi -3 e 0 sono stati confrontati e quelli con $p\text{-value} \leq 0,05$ sono stati esclusi. I miRNA che variavano di un fattore $2\text{-DDCt} > +1,5$ o $2\text{-DDCt} < -1,5$ (rispettivamente up- o down-regolati) sono stati considerati differenzialmente espressi. L'analisi dei geni target e dei pathways è stata effettuata con MiRNetv.2.0

Risultati: 16 miRNA sono risultati up-regolati e 2 down-regolati dal GH. L'analisi dei pathways ha mostrato che erano coinvolti in maniera significativa nella regolazione di 100 diversi pathways tra cui i più significativi erano: Oncogene-induced senescence, SHC-related events triggered by IGF1R, e Cyclin D associated events in G1. Il primo coinvolge i geni CDK6, MDM2, MAPK1, e TNRC6A; il secondo coinvolge IGF1R, KRAS, e MAPK1; il terzo coinvolge CCND1, CDK6, CDKN1A. CDK6/CCND1 regola la maturazione dei condrociti e la progressione del ciclo cellulare. MDM2 aumenta la mineralizzazione ossea ed è un regolatore negativo di p53. MAPK1 (ERK2) e TNRC6A sono coinvolti in diversi tipi di cancro. IGF1R è fondamentale per la crescita ed è iperespresso in diversi tipi di cancro. KRAS è un oncogene mutato nelle RASopatie caratterizzate da bassa statura e aumentato rischio oncologico. CDKN1A (p21) regola lo sviluppo dei condrociti ed è alterato nei tumori.

Conclusioni: il GH regola miRNA che modulano geni importanti per la crescita e deregolati nel cancro. Poiché 16/18 di questi erano up-regolati, questo suggerirebbe un'inibizione dell'espressione dei geni regolati e pertanto potrebbe essere considerato incoraggiante in termini di safety del trattamento con GH.

53 - Efficacia e sicurezza a lungo-termine della terapia con rhGH in bambini con deficit del gene SHOX: dati preliminari dello studio multicentrico nazionale condotto dal GdS SIEDP Crescita & Pubertà.

Patrizia Bruzzi (1) - Silvia Vannelli (2) - Emanuela Scarano (3) - Maria Elisabeth Street (4) - Maria Parpagnoli (5) - Mariacarolina Salerno (6) - Andrea Secco (7) - Adolfo Andrea Trettene (8) - Malgorzata Wasniewska (9) - Maria Felicia Faienza (10) - Maurizio Delvecchio (11) - Simona Filomena Madeo (1) - Lorenzo Iughetti (12) - Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, U.O. Pediatria, Modena, Italia (1) - AO Città della Salute e della Scienza di Torino - Ospedale Regina Margherita, Dipartimento di Sanità Pubblica e Scienza Pediatriche - Servizio di Auxologia - SSD di Endocrinologia Pediatrica, Torino, Italia (2) - Policlinico S. Orsola-Malpighi, Dipartimento della Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente - U.O. di Pediatria - Ambulatorio Malattie Rare, Sindromologia e Auxologia, Bologna, Italia (3) - ASL Reggio Emilia - IRCCS, Unità di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Reggio Emilia, Italia (4) - Azienda Ospedaliero Universitaria Anna Meyer, Unità di Auxo-endocrinologia e ginecologia pediatrica, Firenze, Italia (5) - Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Dipartimento di Pediatria - U.O.S. di Endocrinologia Pediatrica, Napoli, Italia (6) - Azienda Ospedaliera di Alessandria, Ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica, Alessandria, Italia (7) - Ospedale Del Ponte di Varese - ASST Sette Laghi, Unità di Pediatria, Varese, Italia (8) - Università di Messina, UOC Pediatria, Messina, Italia (9) - Università di Bari, Dipartimento Di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, UO Pediatria, Bari, Italia (10) - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, A.O.U. Policlinico di Bari, Unità di Disordini Metabolici e Diabete, Bari, Italia (11) - Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto - U.O. Pediatria, Modena, Italia (12)

Obiettivi:

Lo spettro fenotipico dei disturbi causati da aploinsufficienza del gene SHOX (SHOX-D) varia dalla bassa statura isolata alla discondrosteosi di Leri-Weill. Le attuali linee guida supportano la terapia con rhGH in SHOX-D in età evolutiva.

Gli obiettivi dello studio comprendono la valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine della terapia con rhGH in bambini con SHOX-D e l'eventuale identificazione di potenziali fattori predittivi della risposta alla terapia con rhGH.

Metodi:

Sono stati arruolati bambini e adolescenti con conferma genetica di SHOX-D in terapia con rhGH. Sono stati raccolti dati anamnestici, antropometrici [altezza SDS (H-SDS), rapporto SPAN/altezza (AS/H), rapporto altezza/altezza seduto (S/H), stadio puberale, velocità di crescita (GV) SDS, altezza target (TH)], clinici (punteggio di Rappold), strumentali (età ossea) e terapeutici (dose rhGH, effetti collaterali) all'inizio della terapia con rhGH (T0), annualmente durante i primi 4 anni di terapia (T1, T2, T3, T4) e al raggiungimento della statura finale (T5).

Risultati:

86 bambini SHOX-D (94% caucasici, 79% prepuberi) hanno iniziato la terapia con rhGH (dose iniziale di $0,25 \pm 0,04$ mg/kg/settimana) a un'età media di $8,64 \pm 3,13$ anni. Durante la terapia con rhGH (follow-up medio $5,94 \pm 2,16$ anni), H-SDS è migliorata significativamente (H-SDS: T0 - $2,62 \pm 0,40$, T1 - $-2,01 \pm 0,43$, T2 - $-1,73 \pm 0,47$, T3 - $-1,51 \pm 0,46$, T4 - $-1,43 \pm 0,46$, T5 - $-1,64 \pm 0,59$, X2 85,97, $p < 0,01$) in assenza di effetti avversi (segnalati due casi di transitoria insulino-resistenza e un caso di transitoria cefalea). Il guadagno staturale medio è risultato pari a $+1,18 \pm 0,49$ SDS dopo 4 anni di terapia (n 42) e $+0,68 \pm 0,89$ SDS al raggiungimento della statura finale (n 37). Non sono state rilevate differenze nei dati antropometrici, clinici e terapeutici tra i pazienti portatori di mutazioni coinvolgenti la regione degli enhancer (51/86) e quelli con mutazioni missenso e non senso, sia all'inizio di rhGH sia durante il follow-up.

Conclusioni:

I nostri dati preliminari confermano l'efficacia e la sicurezza della terapia con rhGH nei bambini SHOX-D. Nonostante l'ampio spettro fenotipico, l'efficacia della terapia con rhGH sembra essere confermata in tutti i genotipi di SHOX-D.

182 - Management del diabete insipido centrale in età pediatrica: la nostra casistica

Chiara Maria Damia (1) - Beatrice Zucca (1) - Chiara Irene Ferri (1) - Cristina Partenope (1) - Salvatore Recupero (1) - Sabina Cenciarelli (1) - Monica Palmoni (1) - Martina Finamore (1) - Cristina Baldoli (1) - Graziano Barera (1) - Giovanna Weber (1) - Gabriella Pozzobon (1) - Unità operativa di Pediatria, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia (1)

Obiettivi. Valutare bambini presentanti poliuria e polidipsia con diagnosi successiva di diabete insipido centrale (CDI), considerando segni/sintomi all'esordio, quadro auxologico, ormonale e neuroradiologico e fattori predittivi di patologia oncologica valutando evoluzione nel tempo.

Metodi. 32 pazienti (13F, 19M; età mediana 9.04 anni \pm 1.24) con diagnosi di CDI seguiti c/o OSR. Sulla base eziologica individuati due gruppi: non tumorale (NT, n=19) e tumorale (T, n=13).

Risultati. Maggiore incidenza di tumore \geq 6aa (46% vs 25% <6aa). All'esordio CDI i pazienti tumorali presentavano più frequentemente: cefalea (38.5% T, 31.6% NT), deficit visivo (23% T, 5.3% NT), valore mediano di diuresi superiore (195ml/kg/die T, 125ml/kg/die NT), statura più compromessa (T altezza -1.22SDS delta TG -0.6SDS, NT altezza -0.23SDS delta TG -0.5SDS), BMI non significativamente differente all'esordio, progressivamente aumentato nella popolazione T (esordio: T e NT BMI 0SDS, ultima valutazione: T +1.29SDS, NT +0.8SDS), deficit ormonali multipli (T 53.8%, NT 31.5%). Il test dell'assetamento è risultato poco sensibile (29.4% falsi negativi). La RM encefalo si è evidenziata gold-standard: patologica nel 100% dei casi entro 3 mesi dalla prima ospedalizzazione (65.6% ispessimento del peduncolo ipofisario-IP, 18.7% lesione sellare, 15,6 % altro). Il 31.2% dei pazienti con IP isolato è stato sottoposto a biopsia, con successiva diagnosi tumorale in tempo mediano di 4 mesi dalla prima RM (3-29 mesi): indicato neuroimaging ogni 3-4 mesi nel primo anno e successivamente ogni 6 mesi tra 2°-5°anno. Nella nostra popolazione misdiagnosi di polidipsia primaria associata a disturbi del comportamento nel 12.5% (2/3 successivamente diagnosticati T). Si segnala fabbisogno maggiore di desmopressina nei pazienti tumorali (T 3.9mcg/kg/die, NT 2.5mcg/kg/die) e maggiore efficacia della formulazione sublinguale. Il 28.1% dei pazienti è stato trattato con GH (dose mediana 0.16mg/kg/sett), guadagno staturale post-terapia di +0.33SDS (delta finale rispetto al target -0.4SDS).

Conclusione. Emerge l'importanza di una valutazione complessiva, con riferimento dei pazienti in centro pediatrico di terzo livello. La cefalea, il deficit visivo, la bassa statura e il deficit ormonale multiplo all'esordio correlano maggiormente con eziologia tumorale. Il test dell'assetamento è poco sensibile, gold standard è la RM encefalo necessaria anche nel follow-up delle lesioni potenzialmente evolutive come l'IP.

257 - Screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito: utilità del re-screening a 2 settimane di vita nei nati da madri con patologie tiroidee

Gaia Vincenzi (1) - Maria Cristina Vigone (1) - Paolo Cavarzere (2) - Laura Palma (2) - Marta Camilot (3) - Francesca Teofoli (3) - Simona De Angelis (4) - Daniela Rotondi (4) - Carlo Corbetta (5) - Laura Cappelletti (5) - Luisella Alberti (5) - Graziano Barera (1) - Cristina Cereda (5) - Giovanna Weber (1) - Antonella Olivieri (4) - Gruppo di Studio Italiano per l'Ipotiroidismo Congenito (6) - U.O Pediatria, Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia (1) - UOC di Pediatria, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia (2) - Centro Regionale Malattie Metaboliche Neonatali, Policlinico GB Rossi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona, Italia (3) - Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia (4) - Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale Dipartimento della Donna, della Mamma, del Neonato, ASST-Fatebenefratelli-Sacco; Ospedale dei Bambini, Milano, Italia (5) - ., Rappresentanti dei Laboratori di Screening Neonatale e dei Centri Clinici di Riferimento per l'IC, ., Italia (6)

Obiettivi. In Italia solo 2 laboratori di Screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) effettuano una procedura di re-screening a 15 giorni di vita per nati da madre con patologia tiroidea (ICPT+): Lombardia-MI (con protocollo speciale obbligatorio) e Veneto-VR (con semplice raccomandazione ai punti nascita). Gli obiettivi dello studio sono: 1) Valutare la frequenza dei casi ICPT+ nella popolazione italiana di ipotiroidi congeniti reclutata nel Registro Nazionale Ipotiroidi Congeniti (RNIC); 2) Verificare se un re-screening a 15 giorni nei nati da madre PT+ possa individuare casi aggiuntivi di IC.

Metodi. Analisi dei dati provenienti dall'RNIC (periodo 2008-2019, IC totali n=1981 in terapia con LT4) e dai Centri Clinici Regionali di Riferimento per l'IC dell'Ospedale San Raffaele-Milano e Azienda Ospedaliera-Universitaria-Verona (periodo 2010-2019; ICPT+ n=144).

Risultati. I dati RNIC mostrano una frequenza di ICPT+ pari al 15.5% della popolazione totale di IC (307/1981). Tuttavia, quando si isolano i casi di MI+VR (n=1102) la frequenza aumenta significativamente rispetto a quella osservata nelle regioni dove il re-screening non viene eseguito (21.5% vs 8.0%, P<0.001). Si può stimare che un protocollo di re-screening consenta di individuare un 62.8% di casi aggiuntivi nati da madri PT+ (n.ICPT+ attesi in MI+VR=88; n.ICPT+ osservati=237; O/A=2.7; ICPT+ aggiuntivi n=149).

L'analisi dei dati dei Centri Clinici MI+VR ha mostrato che il 32.6% dei casi ICPT+ (47/144) vengono identificati al re-screening e che di questi il 63,8% (n=30) sono nati a termine. Inoltre, 23 di questi ultimi (15,97% del totale di ICPT+) non presentavano altri fattori di rischio per esecuzione del secondo screening; tra questi vi erano 1 paziente con ectopia e 3 casi di IC permanente con ghiandola in sede.

Conclusioni. Le Linee Guida internazionali per l'IC prevedono l'esecuzione di un secondo screening neonatale per alcune categorie di neonati "a rischio" ma non per i figli di madre PT+. Lombardia e Veneto-VR sono le uniche regioni italiane ad adottare un protocollo di re-screening sui figli di madre PT+. Tale procedura permette di individuare un significativo numero di neonati con IC e innalzamento tardivo del TSH, il 15% di questi sarebbe altrimenti sfuggito al primo screening non presentando ulteriori fattori di rischio.

18 - Fattori predittivi di malignità nei pazienti pediatrici affetti da nodo tiroideo ed efficacia della classificazione italiana(SIAPEC 2014) nell'outcome delle categorie citologiche dopo agobiopsia(FNAB)

Jessica Munarin (1) - Gerdi Tuli (1) - Daniele Tessaris (1) - Patrizia Matarazzo (1) - Luisa De Sanctis (1) - Università degli Studi di Torino, SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia (1)

Abstract

Obiettivo: Utilizzando la classificazione Bethesda, il tasso di malignità dei noduli tiroidei indeterminati in età pediatrica è stimato del 39.5% per la categoria citologica delle atipie/lesioni follicolari di incerto significato e del 41.5% per la categoria citologica di sospetta neoplasia follicolare; con la medesima classificazione, in età adulta il tasso di malignità risulta essere inferiore (del 30.5% e 28.9%, rispettivamente). Secondo la classificazione proposta dalla Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC), il tasso di malignità è del 14.2 % per la categoria citologica TIR3a e del 44.6% per la categoria TIR3b, dato che dimostra una maggior sensibilità nell'identificazione delle lesioni maligne. Le attuali evidenze della letteratura indicano che non sono ancora disponibili dati relativi all'efficacia della classificazione SIAPEC in età pediatrica.

Metodi: sono stati raccolti dati retrospettivi di 200 soggetti pediatrici affetti da nodulo tiroideo, nel periodo 2000-2020.

Risultati: dei 200 soggetti della coorte, 174 sono risultati affetti da nodo tiroideo benigno e 26 da nodo tiroideo maligno. I valori di TSH alla diagnosi, le dimensioni del nodo, le calcificazioni e la vascolarizzazione intranodale, il coinvolgimento linfonodale, la localizzazione bilaterale o nel lobo destro sono risultati essere fattori predittivi significativi di malignità. Considerando le dimensioni (> 1 cm) e le caratteristiche ecografiche dei noduli, 75/200 soggetti sono stati sottoposti ad agobiopsia ad ago sottile (FNAB), con identificazione di 7 TIR1, 4 TIR1c, 22 TIR2, 14 TIR3a, 9 TIR3b, 3 TIR4 e 16 TIR5. In 40/200 soggetti è stato utilizzato l'approccio chirurgico, con un tasso di malignità totale del 65% (0% per TIR1-TIR3a, 77.8% per TIR3b e 100 % per TIR4-TIR5). L'accuratezza complessiva della FNAB è stata del 95%, mentre la sensibilità e la specificità sono risultate del 92.3% e 92.6%, rispettivamente.

Conclusioni: I dati qui riportati sembrano confermare una maggiore sensibilità anche in età pediatrica della classificazione SIAPEC nell'identificare le lesioni maligne all'interno delle categorie citologiche indeterminate. Questo dato potrebbe orientare verso un approccio differenziato in tali categorie, con follow-up clinico ed ecografico nella categoria TIR3a e chirurgico (tiroidectomia totale) nella categoria TIR3b; tuttavia questo suggerimento necessita di ulteriori studi multicentrici, con dimensione campionaria maggiore, per confermarne l'indicazione.

42 - Late effects tiroidei in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche in età pediatrica: esperienza ventennale di un Centro Trapianti italiano

Alessandro Cattoni (1) - Silvia Molinari (1) - Benedetta Riva (1) - Chiara Tommesani (1) - Santo Di Marco (1) - Eugenia Mariani (1) - Francesco Medici (1) - Alberto Gaiero (2) - Graziella Fichera (2) - Paola De Lorenzo (3) - Veronica Evasi (1) - Orsola Montini (1) - Adriana Cristina Balduzzi (1) - Ospedale San Gerardo, Fondazione MBBM, Università degli studi di Milano-Bicocca, Clinica Pediatrica, Monza, Italia (1) - Azienda Sanitaria Locale 2 Savonese, Ospedale San Paolo, Savona, Italia (2) - CORS Fondazione Tettamanti, Università Milano-Bicocca, Monza, Italia (3)

Background

I late effects tiroidei mostrano una elevata prevalenza in soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in età pediatrica. Lo schema di condizionamento (chemio- o radio-terapia) che prepara il paziente a ricevere le CSE del donatore impatta sul rischio di sviluppare complicanze tardive.

Obiettivi

Registrare l'incidenza cumulativa delle complicanze tiroidee in pazienti sottoposti a TCSE in età pediatrica in un singolo centro italiano.

Materiali e metodi

Studio osservazionale, retrospettivo.

Inclusi i pazienti sottoposti a TCSE tra 1998-2018, inseriti in un programma di follow-up endocrinologico life-long. Tutti gli arruolati disponevano di almeno 4 test di funzione tiroidea (TFT) ed almeno una ecografia tiroidea eseguiti post-trapianto.

I regimi di condizionamento somministrati sono stati registrati come: basati su TBI (total-body irradiation), busulfano (BU), treosulfano (TSEO) o fludarabina/ciclofosfamide (FLU/CY).

Al fine di valutare variazioni del volume tiroideo, abbiamo registrato come surrogato il diametro anteroposteriore del lobo destro (DALD), espresso come SDS rispetto alle tabelle pubblicate per età. Risultati La tabella 1 mostra le caratteristiche dei 218 pazienti arruolati.

Dopo un follow-up di 8.4 ± 4.6 (2.1-20.3) anni, abbiamo evidenziato: ipertiroidismo autoimmune (2, 0.9%), tiroidite di Hashimoto (8, 3.7%), ipotiroidismo non autoimmune (32, 14.7%), normale TFT (176, 80.7%). Il grafico 1 mostra la quota di pazienti che hanno richiesto terapia farmacologica. Uno o più noduli sono stati identificati in 31 pazienti (14.2%); a 4/31 è stato diagnosticato un tumore papillare.

Il grafico 2 mostra la distribuzione delle singole complicanze in rapporto al condizionamento. Dopo TBI, l'incidenza di distiroidismi ($p < 0.0013$) e di noduli/tumori ($p < 0.001$) era statisticamente più elevata che nei pazienti sottoposti a sola chemioterapia.

Il grafico 3 mostra le incidenze cumulative dei disordini di funzione ghiandolare e di patologia nodulare nella popolazione selezionata.

Confrontando il DALD pre-TCSE con la prima ecografia post-TCSE e con la più recente indagine disponibile, la TBI si associa a un calo statisticamente significativo del DALD (grafico 4).

Conclusioni
Distiroidismi si presentano sin dai primi anni post-TCSE, mentre la patologia nodulare presenta una incidenza progressivamente crescente a partire dai 5 anni.

La TBI si associa a incrementata incidenza di alterati TFT, noduli anche neoplastici e ridotto volume ghiandolare.

150 - DISORDINI ENDOCRINOLOGICI NEI TUMORI A CELLULE GERMINALI INTRACRANICI PEDIATRICI: DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

Cristina Partenope (1) - Garbiella Pozzobon (1) - Giovanna Weber (1) - Chiara Maria Damia (2) - Salvatore Recupero (2) - Sabina Cenciarelli (2) - Fernando Carceller (3) - Assunta Albanese (3) - IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Pediatria, Dipartimento Materno-infantile, Milano, Italia (1) - Università Vita-Salute San Raffaele, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Milano, Italia (2) - Royal Marsden Hospital, Children & Young People's Unit, Sutton, Regno Unito (3)

INTRODUZIONE Le endocrinopatie sono comuni nei tumori a cellule germinali intracranici (IC-GCT), sia come sintomo di presentazione causato dal tumore stesso sia come effetti collaterali dei trattamenti.

OBIETTIVI Analizzare le disfunzioni endocrine in una coorte di pazienti pediatrici con IC-GCT alla diagnosi e durante il follow-up.

METODI Abbiamo raccolto dati clinici, radiologici, istopatologici e ormonali in 55 pazienti. Diabete insipido (DI), deficit dell'ormone della crescita (GHD), ipotiroidismo, insufficienza surrenalica (AI), pubertà precoce (PP) e ipogonadismo ipogonadotropo (HH) sono stati diagnosticati clinicamente e confermati biochimicamente. La prevalenza delle endocrinopatie è stata confrontata con i tassi di sopravvivenza.

RISULTATI 55 pazienti (67,3% maschi) con età media di 12 (range 1–17,9) anni e con un follow-up mediano di 78,9 mesi (0,5-249,9) dalla diagnosi. Il 10,9% dei casi era metastatico alla diagnosi. IC-GCTs erano soprasellare (41,8%), pineale (36,4%), bifocale (12,7%). Alla diagnosi, 28/55 pazienti (50,9%) presentavano disfunzioni endocrine: tra questi, il 57,1% era affetto da DI, il 57,1% da AI centrale, il 50% da ipotiroidismo centrale, il 28,5% da GHD, il 10,7% da HH, 10,7% da PP gonadotropino-indipendenti. Questi pazienti presentavano prevalentemente germinoma (74,3%) o IC-GCT soprasellare (63,9%). I pazienti sono stati sottoposti a biopsia (46/55), chirurgia (8/55), chemioterapia (42/55) e radioterapia (50/55). All'ultimo follow-up sono state diagnosticate endocrinopatie in 37/55 pazienti (67,3%): di questi, 81,1% hanno sviluppato AI, 81,1% GHD, 78,4% DI, 73,0% ipotiroidismo, 62,2% HH. Nessuna delle endocrinopatie pre-trattamento si è risolta. I nuovi disturbi endocrini si sono manifestati a una mediana di 15,15 mesi (intervallo 1,3-204,2 mesi) dopo la fine del trattamento. L'overall survival (OS) era dell'80%. Nessuna differenza statistica nella OS è stata trovata tra i pazienti con e senza sequele endocrine ($p=0,37$).

CONCLUSIONE Il nostro studio ha confermato che i disturbi endocrini sono frequenti nei pazienti con IC-GCT alla diagnosi. Ulteriori endocrinopatie possono verificarsi decenni dopo il completamento dei trattamenti e richiedono un monitoraggio a lungo termine. Sebbene il tasso di sopravvivenza non sia stato influenzato dalla presenza di endocrinopatie nella nostra coorte, è obbligatoria una stretta sorveglianza per tutta la vita.

115 - External masculinization score (EMS) e caratterizzazione molecolare in una coorte di pazienti 46 XY DSD

Giulio Di Donato (1) - Federico Baronio (1) - Rita Ortolano (1) - Soara Menabò (2) - Antonio Balsamo (1) - Carolina Barberi (1) - Egidio Candela (1) - Alessandra Cassio (1) - IRCSS AOU S.Orsola-Malpighi, Prog. Malattie Endocrino Metaboliche - UO Pediatria, Bologna, Italia (1) - IRCSS AOU S.Orsola-Malpighi, UO Genetica Medica, Bologna, Italia (2)

Obiettivi: valutare retrospettivamente la correlazione fra ambiguità genitale (*EMS*) e “variation detection rate” in una coorte di pazienti (pz) 46, XY DSD afferiti consecutivamente presso il nostro Centro dal 1983 al 2020.

Materiali e metodi: sono state valutate le cartelle cliniche di 115 pz 46, XY DSD ed esaminati EMS e analisi molecolare dei geni causativi di 46,XY DSD.

Risultati: in 95/115 pz è stata eseguita analisi molecolare, in 82/95 pz (86.3%) con metodo Sanger (fino al 2006 i geni valutabili sono stati *SRY*, *AR* e *SRD5A2*; dal 2006 *AMH*, *DAX1*, dal 2008 *NR5A1*, dal 2010 *HSD17B3*, dal 2014 *WT1*, *MAMLD1*, *CYP17A1* e *HSD3B2*); 13/95 (13.7%) sono stati direttamente sottoposti a pannello NGS disponibile dal 2017 (*AMH*, *CBX2*, *HSD17B3*, *MAP3K1*, *SRY*, *DHX37*, *CYP17A1*, *HSD3B2*, *NR5A1*, *WT1*, *AMHR2*, *DHH*, *LHCGR*, *POR*, *AR*, *GATA4*, *MAMLD1*, *SRD5A2*). La diagnosi molecolare è stata raggiunta in 40/95 pz (42%). 12/82 non caratterizzati secondo metodo Sanger hanno eseguito pannello NGS nel 2020 e non è stata identificata alcuna variante patogenetica.

EMS è disponibile in 85/95 pz. L'EMS medio è significativamente inferiore nei pazienti con diagnosi molecolare (3.4 ± 3.0) rispetto a quelli senza diagnosi molecolare (7.4 ± 2.7) ($p < 0.001$). In particolare la caratterizzazione molecolare è stata raggiunta in 34/48 pz con EMS < 7 (7/34 EMS=0) e in 6/37 con EMS $\geq 7 < 11$.

In 14/40 (35%) è stata identificata una variante patogenetica di *AR*, in 7/40 di *NR5A1* in 5/40 di *SRD5A2*, 3/40 di *MAMLD1*, 2/40 di *DHX37*, 2/40 di *SRY*, 2/40 di *HSD17B3*, 2/40 di *AMH*, 1/40 di *DAX1*, 1/40 di *WT1* e 1/40 di *HSD3B2*.

Conclusioni: il nostro studio sembra confermare che l'analisi di un numero limitato di geni (*AR*, *NR5A1*, *SRD5A2*, *MAMLD1*) consente una buona “variation detection rate” nei pz 46, XY DSD ed è significativamente migliore nei pz con EMS < 7. E' in programma un utilizzo più estensivo del pannello NGS con geni “rari” nei pz ancora non caratterizzati.

261 - COVID-19: pandemia di pubertà precoce nelle femmine. Il BMI ha un ruolo?

Carlotta Pepino (1) - Daniela Fava (2) - Emilio Casalini (1) - Dalila Paoloni (1) - Marilea Lezzi (1) - Giuseppa Patti (1) - Anna Maria Elsa Allegri (3) - Flavia Napoli (3) - Mohamad Maghnie (1) - Natascia Di Iorgi (1) -
1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOGLI),
2. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (1) - 1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOGLI), -, Genova, Italia (2) - 2. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, -, Genova, Italia (3)

Obiettivi: La Pubertà Precoce Centrale (PPC) nelle femmine è definita dall'attivazione prematura (<8 anni) dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed è idiopatica nella maggioranza dei casi. Il ruolo dei fattori ambientali nella patogenesi è oggetto di studio. Contestualmente all'emergenza COVID-19, è stato segnalato un aumento dei casi di PPC; obiettivo dello studio è confrontare le caratteristiche cliniche/biochimiche/strumentali di PPC diagnosticate nel 2019 e nel 2020.

Metodi: sono state rivalutate retrospettivamente tutte le femmine sottoposte a ecografia pelvica (USP) per sospetta PPC tra Gennaio-Dicembre 2019 e Gennaio-Dicembre 2020, escludendo: 1. PPC non rapidamente progressive; 2. Sindromi; 3. Forme secondarie a tumori. Sono stati raccolti dati clinici (altezza-HT-SDS, BMI-SDS, Tanner, Target genetico-TG-SDS), biochimici (LH, FSH, estradiolo, basali e dopo GnRH-test) e strumentali (USP, età scheletrica-ES, RM encefalo) delle bambine con PPC idiopatica avviate alla terapia bloccante (GnRHa).

Risultati: sono state eseguite per sospetta PPC un totale di 151 USP nel 2019 e 131 USP nel 2020. In base ai criteri di esclusione e alla RM, sono state incluse PPC idiopatiche trattate con GnRHa: 13 casi nel 2019 (8,6%) e 35 nel 2020 (26,7%). Le PPC nel 2019 vs 2020 non si differenziano (P=n.s.) per: età all'esordio ($6,8\pm 0,7$ vs $6,9\pm 1,0$), HT SDS ($1,6\pm 1,5$ vs $1,4\pm 1,3$), BMI SDS ($1,1\pm 1,2$ vs $1,1\pm 1,0$), Tanner ($2,8\pm 0,5$ vs $2,6\pm 0,5$), distanza dal target genetico ($2,0\pm 1,3$ vs $1,8\pm 1,0$) ed ES ($9,6\pm 1,5$ vs $9,2\pm 1,5$). Dal punto di vista biochimico, nel 2019 l'LH basale risulta superiore ($2,3\pm 2,9$ vs $1,2\pm 1,7$), mentre il picco inferiore ($11,2\pm 6,7$ vs $17,9\pm 15$), sebbene non significativamente, rispetto al 2020. In base all'analisi multivariata, sia il BMI SDS (β -13,5, $p=0,007$) che i valori basali di LH (β +6.9, $p=0,002$) predicano indipendentemente i valori di 17-beta estradiolo nel 2019, mentre solo i valori di LH (β 8.6, $p=0,002$) nel 2020.

Conclusioni: i dati mostrano un'incidenza triplicata di diagnosi di PPC idiopatica femminile nel 2020 rispetto al 2019, in armonia con segnalazioni in Italia e all'estero; i dati anagrafici/clinici/biochimici/strumentali non risultano differenti nei due anni analizzati. Contrariamente ai dati presentati in letteratura, non si è riscontrata una differenza nel BMI delle pazienti con PPC tra 2019 e 2020. Altri fattori responsabili dell'incremento delle PPC registrate durante la pandemia da COVID-19 devono essere presi in considerazione nell'eziopatogenesi.

91 - La pubertà precoce centrale (PPC) nel paziente pediatrico maschio: risultati di una indagine nazionale su ampia casistica

Gloria Marescotti (1) - Alessandra Cassio (1) - Tommaso Aversa (2) - Mariacarla Salerno (3) - Marianna Rita Stancampiano (4) - Enrica Abrigo (5) - Maria Parpagnoli (6) - Daniela Fava (7) - Paolo Cavarzere (8) - Mariafelicia Faienza (9) - Chiara Mameli (10) - Anastasia Ibba (11) - Anna Grandone (12) - Valentino Cherubini (13) - Valentina Assirelli (14) - Selenia Lorenza Curatola (2) - Donatella Capalbo (3) - Gianni Russo (4) - Patrizia Matarazzo (5) - Gaia Varriale (6) - Natascia Di Iorgi (7) - Patrizia Bruzzi (15) - Gianluca Tornese (16) - Paola Lorello (3) - Carmela Bucolo (4) - Malgorzata Wasniewska (2) - Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna, Italia (1) - UO Pediatria, AOU Policlinico G. Martino, Messina, Italia (2) - UOS Endocrinologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli, Italia (3) - UO Pediatria, Endocrinologia Pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (4) - SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia (5) - UO Pediatria, AOU Meyer, Firenze, Italia (6) - Clinica Pediatrica e Endocrinologia, Istituto Gaslini, Genova, Italia (7) - Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Pediatria C, AOUI, Verona, Italia (8) - Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Pediatria, Università "A. Moro", Bari, Italia (9) - Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli studi di Milano, Milano, Italia (10) - SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", ARNAS G. Brotzu, Cagliari, Italia (11) - Dipartimento della Donna, del bambino, di Chirurgia Generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia (12) - SOD Diabetologia Pediatrica, AOU Salesi, Ancona, Italia (13) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (14) - UO Pediatria,, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Modena, Italia (15) - Endocrinologia e Auxologia, IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofalo, Trieste, Italia (16)

Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna, Italia ⁽¹⁾ - UO Pediatria, AOU Policlinico G. Martino, Messina, Italia ⁽²⁾ - UOS Endocrinologia Pediatrica, Università Federico II, Napoli, Italia ⁽³⁾ - UO Pediatria, Endocrinologia Pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia ⁽⁴⁾ - SSD Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia ⁽⁵⁾ - UO Pediatria, AOU Meyer, Firenze, Italia ⁽⁶⁾ - Clinica Pediatrica e Endocrinologia, Istituto Gaslini, Genova, Italia ⁽⁷⁾ - Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Pediatria C, AOUI, Verona, Italia ⁽⁸⁾ - Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Pediatria, Università "A. Moro", Bari, Italia ⁽⁹⁾ - Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli studi di Milano, Milano, Italia ⁽¹⁰⁾ - SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", ARNAS G. Brotzu, Cagliari, Italia ⁽¹¹⁾ - Dipartimento della Donna, del bambino, di Chirurgia Generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia ⁽¹²⁾ - SOD Diabetologia Pediatrica, AOU Salesi, Ancona, Italia ⁽¹³⁾ - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia ⁽¹⁴⁾ - UO Pediatria,, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Modena, Italia ⁽¹⁵⁾ - Endocrinologia e Auxologia, IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofalo, Trieste, Italia ⁽¹⁶⁾

Obiettivi: La PPC maschile è ritenuta meno frequente di quella femminile, ma più a rischio di cause organiche. Vi sono pochi dati in letteratura su casistiche esigue. Gli obiettivi di questo studio multicentrico retrospettivo osservazionale sono quelli di valutare la frequenza di maschi con PPC afferiti nel periodo 2000-2020 presso 15 centri italiani di endocrinologia pediatrica, la frequenza relativa percentuale e le caratteristiche delle forme idiopatiche rispetto alle organiche.

Metodi: Analisi delle cartelle cliniche di 184 pazienti maschi consecutivi afferiti nel periodo di osservazione presso i centri partecipanti allo studio con diagnosi di PPC. Criteri di inclusione: presenza dei segni puberali precoci come unico sintomo per l'afferenza al centro e disponibilità di una RMN encefalo-sella. Criteri di esclusione: PPC secondaria a sindromi e/o condizioni patologiche note in follow-up. Le anomalie neuroradiologiche sono state suddivise in maggiori (reperti descritti in letteratura come causativi di PPC) e minori (incidentali).

Risultati: 155 pazienti (84.2%) sono risultati affetti da forme idiopatiche (Gruppo 1), 9 (4.9%) da PPC associata ad anomalie maggiori (4 amartomi ipotalamici, 3 gliomi ottici, 1 germinoma, 1 astrocitoma pilocitico) (Gruppo 2) e 20 da anomalie minori (8 selle parzialmente vuote, 3 ipoplasie ipofisarie, 3 cisti pars intermedia...) (Gruppo 3). EC di esordio dei sintomi (6.7 ± 2.6 ; 8.4 ± 0.4 ; 8.2 ± 0.4 anni), EC alla diagnosi (7.4 ± 3.2 ; 9.4 ± 0.6 ; 9.0 ± 1.1 anni) e LH basale (4.4 ± 3.6 ; 1.8 ± 1.3 ; 1.6 ± 1.7 mU/ml) sono risultati significativamente diversi ($P < 0.05$) nel Gruppo 2 rispetto ai Gruppi 3 e 1. BMI alla diagnosi (1.5 ± 0.9 ; 0.8 ± 0.9 ; 0.7 ± 1.9 SDS) è risultato superiore nel Gruppo 2 ma non significativamente. Non vi sono differenze fra Gruppo 1 e Gruppo 3. 173 pazienti sono stati trattati con GnRH-analogo ad una EC di 8.8 ± 1.3 anni per 2.7 ± 1.1 anni. La statura finale (31 pazienti) è risultata 172.7 ± 6.8 cm (S.Target 174.1 ± 5.3 cm).

Conclusioni: Questa indagine sulla più ampia casistica nazionale di pazienti maschi con PPC fornisce indicazioni eziopatogenetiche in contrasto con i dati storici della letteratura. I risultati neuroradiologici devono essere interpretati con attenzione.

**25 - VALUTAZIONE PROSPETTICA DELLA MINIPUBERTA' NEI NATI PICCOLI PER ETA' GESTAZIONALE (SGA):
STUDIO PILOTA CASO-CONTROLLO**

Giorgia Pepe (1) - Mariarosa Calafiore (2) - Maria Rosa Velletri (2) - Domenico Corica (1) - Tommaso Aversa (1) - Isabella Mondello (2) - Angela Alibrandi (3) - Malgorzata Wasniewska (1) - Università di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva, Messina, Italia (1) - Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli", UO Neonatologia- TIN, Reggio Calabria, Italia (2) - Università di Messina, Dipartimento di Economia, Messina, Italia (3)

OBIETTIVI: valutare prospetticamente la minipubertà (MP) nei nati piccoli per età gestazionale (SGA), pretermine e a termine, durante il primo anno di vita.

METODI: sono stati reclutati 33 bambini SGA (gruppo A), 21 a termine (sottogruppo A1) e 12 pretermine (sottogruppo A2). Il gruppo di controllo(B) includeva 27 nati adeguati per età gestazionale (AGA), 17 a termine (B1) e 10 pretermine (B2). Criteri di esclusione: sindromi genetiche, cromosomopatie, patologie neonatali e/o materne. Parametri auxologici e livelli sierici di FSH, LH, Estradiolo (E2) o Testosterone (T) sono stati monitorati a 3, 6 e 12 mesi.

RISULTATI: nella popolazione totale dello studio, il picco di LH era più elevato nei maschi a 3 mesi ($p<0.001$), i valori di FSH erano maggiori nelle femmine a 3, 6 e 12 mesi ($p<0.001$) ed il rapporto LH/FSH è rimasto più elevato nei maschi per l'intero follow-up ($p<0.001$).

Nei maschi: 1)T a 3 mesi era più elevato nel sottogruppo A2 vs A1($p=0.001$) e correlava negativamente con età gestazionale (EG), lunghezza e peso alla nascita ($p<0.05$); 2)LH era più elevato nel sottogruppo B2 vs B1 a 6 mesi ($p=0.003$), e nel gruppo A vs B a 12 mesi ($p=0.03$); 3) il rapporto LH/FSH era aumentato nel sottogruppo B2 vs B1 ($p=0.004$) a 6 mesi.

Nelle femmine: 1)i livelli di E2 a 6 mesi erano più elevati nel sottogruppo B2 vs B1 ($p<0.05$) e correlavano negativamente con EG($p=0.015$) e recupero ponderale ($p<0.05$); 2)LH a 6 mesi ed il rapporto LH/FSH a 3 mesi erano maggiori nel sottogruppo A2 vs A1 ($p=0.03$).

I maschi pretermine, SGA e AGA, presentavano livelli più elevati di T a 3 mesi ($p=0.001$), LH a 3, 6 e 12 mesi ($p<0.05$) e rapporto LH/FSH a 6 mesi ($p=0.001$), rispetto ai nati a termine. Nelle femmine pretermine, SGA e AGA, il rapporto LH/FSH era più elevato a 3 e 6 mesi ($p<0.05$).

CONCLUSIONI: indipendentemente dalla EG, la MP si manifesta con un dimorfismo sessuale caratteristico. Nei nati SGA e nei prematuri, la MP può essere amplificata e prolungata nel tempo in entrambi i sessi, suggerendo l'influenza dello scarso accrescimento prenatale sull'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

35 - Trattamento con Letrozolo nella pubertà precoce periferica in 7 pazienti affette da Sindrome di McCune-Albright

Daniele Tessaris (1) - Andrea Gazzin (1) - Gerdi Tuli (1) - Elisa Bonino (1) - Patrizia Matarazzo (1) - Luisa de Sanctis (1) - Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Torino, Italia (1)

Obiettivi: tale studio retrospettivo cross-sectional valuta la sicurezza ed efficacia del trattamento con Inibitore dell'Aromatasi Letrozolo in una coorte di pazienti con pubertà precoce periferica nella sindrome di McCune-Albright (MAS).

Metodi: Sono state arruolate sette pazienti con sindrome di McCune-Albright e segni clinici, biochimici ed ecografici di pubertà precoce periferica. Tre pazienti sono state trattate con Letrozolo alla dose di 1.25 mg/die per os; quattro alla dose di 2.5 mg/die per os. Dati clinico-antropometrici, biochimici, ecografici ed età ossea sono stati valutati ad inizio terapia (T0), a 3 mesi (T1), 6 mesi (T2), un anno (T3) e alla sospensione della terapia (T4).

Risultati: L'età media alla comparsa della pubertà precoce periferica è di 2.4 ± 2.4 anni (0.2-8.0 anni) e l'età media ad inizio terapia 6.0 ± 2.3 anni (2.7-9.3 anni) con durata media di 2.6 ± 1.5 anni (0.8-4.9 anni). Nell'86% delle pazienti si è osservata una regressione del telarca e gli episodi di sanguinamento vaginale si sono ridotti dal 57% al 14%. Nella totalità delle pazienti si è riscontrata una diminuzione delle dimensioni delle cisti ovariche e dell'utero, con una regressione completa delle cisti nel 57% dei casi. La velocità di crescita ha subito un rallentamento nel 71% dei casi e l'età ossea, in relazione all'età cronologica, si è ridotta nel 43% delle pazienti dopo 1 anno di terapia e in 4/5 (80%) fino alla sospensione del farmaco; la previsione staturale in termini di z-score dell'altezza definitiva è migliorata in 2 pazienti. Nel periodo di osservazione totale persona-anno di 27 anni non si sono verificati effetti collaterali.

Conclusioni: La terapia con Letrozolo si è mostrata efficace nel ridurre le manifestazioni cliniche della pubertà precoce periferica e, nella nostra casistica, non ha comportato effetti collaterali. Benefici sulla statura finale adulta rimangono tuttavia ancora controversi e da verificare.

OBESITA' E MATABOLISMO

45 - L'ecologia del microbioma in bambini ed adolescenti con obesità è associata all'insulino-resistenza ed alla composizione della dieta

Roberta Ricotti (1) - Francesca Archero (1) - Valentina Landoni (1) - Valentina Mancioffi (1) - Marina Caputo (2) - Simonetta Bellone (1) - Arianna Solito (1) - Ivana Rabbone (1) - Elisa Gamalero (3) - Nadia Massa (3) - Flavio Mignone (3) - Maria Cavalletto (3) - Emanuela Agosti (4) - Elisa Bona (3) - Flavia Prodam (2) - AOU Maggiore della Carità di Novara, SCU Pediatrica, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1) - AOU Maggiore della Carità di Novara, Endocrinologia, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Novara, Italia (2) - Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze ed Innovazione Tecnologica, Alessandria e Vercelli, Italia (3) - Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (4)

Obiettivi

In età pediatrica le complicanze dell'obesità possono essere prevenute attraverso modifiche dello stile di vita, promuovendo il modello alimentare della Dieta Mediterranea (MD). Dati emergenti suggeriscono come la composizione del microbiota intestinale possa svolgere un ruolo nel fenotipo di rischio. Scopo dello studio: valutare l'ecologia del microbioma intestinale in relazione ai parametri clinico-dietetici in bambini ed adolescenti obesi al reclutamento in un protocollo educativo alla MD.

Metodi

Sono stati reclutati 55 soggetti (6-18 anni) con obesità, non precedentemente sottoposti a dietoterapia. Sono stati raccolti parametri auxologici, metabolici, nutrizionali (KIDMED score, questionario IDEFICS) e campioni fecali. Il DNA è stato amplificato con primer per le regioni V3 e V6 di 16S rDNA utilizzando microbiota Solution B Kit ottimizzato per il sequenziamento Illumina Miseq. Le sequenze Raw FastQ sono state analizzate utilizzando microBAT software. Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software R.

Risultati

Tutti i soggetti mostravano un enterotipo *Bacteroides*: 38% *Bacteroidetes*, 34% *Firmicutes*, 22% Batteri non classificati, 4% *Actinobacteria*, 1% *Proteobacteria*. Omogenee le caratteristiche clinico-metaboliche tra i soggetti, mentre le comunità microbiche differivano in base ad età, stadio Tanner per sesso, insulinemia a digiuno ed insulino-resistenza (HOMA-IR 95° percentile), percentuale di carboidrati ed assunzione di fibre nella dieta. Considerando l'HOMA-IR, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Faecalibacterium* non classificato, *Bifidobacterium* sp., *Sutterella* non classificata e *Blautia* non classificata risultavano correlati all'insulino-resistenza mentre *Dialister invisus* e *Barnesiella* sp. si associavano a minore insulino-resistenza. *Bacteroides dorei*, *Bacteroides vulgatus*, *Ruminococcaceae* non classificate e *Faecalibacterium* non classificato si associavano ad un maggiore apporto di carboidrati (>45%). Una assunzione giornaliera di fibre >8.5 g/1000 Kcal si associava con una minore presenza di *Faecalibacterium* non classificato e maggiore di *Ruminococcus bromii*, *Gemmiger fomicilis* e *Prevotella* sp. Le popolazioni erano più diversificate e numerose nei soggetti più aderenti alla MD.

Conclusioni

I risultati preliminari hanno evidenziato come dieta, sensibilità insulinica e microbioma siano strettamente correlati anche nell'obesità pediatrica. Sono stati identificati diversi gruppi batterici non precedentemente descritti nell'obesità. Tali risultati sono salienti per discriminare il rischio tra i pazienti e studiarne programmi dietetici su misura. Studi di next generation sequencing potranno definire il ruolo dei singoli ceppi.

30 - Prevalenza dei fenotipi di prediabete e associazione con i fattori di rischio cardiometabolico in una popolazione ambulatoriale di bambini e adolescenti con sovrappeso/obesità

PROCOLO DI BONITO (1) - MARIA ROSARIA LICENZIATI (2) - DOMENICO CORICA (3) - MALGORZATA WASNIEWSKA (3) - ANNA DI SESSA (4) - EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE (4) - ANITA MORANDI (5) - CLAUDIO MAFFEIS (5) - MARIA FELICIA FAIENZA (6) - ENZA MOZZILLO (7) - VALERIA CALCATERRA (8) - FRANCESCA FRANCO (9) - GIULIANA VALERIO (10) - DIPARTIMENTO DI MEDICINA, OSPEDALE S.MARIA DELLE GRAZIE, POZZUOLI, POZZUOLI, ITALIA (1) - UISD CENTRO OBESITÀ E PATOLOGIE ENDOCRINE CORRELATE, AORN SANTOBONO-PAUSILIPON, NAPOLI, NAPOLI, ITALIA (2) - DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO, UNIVERSITÀ DI MESSINA, MESSINA, ITALIA (3) - DIPARTIMENTO DELLA DONNA E DEL BAMBINO, UNIVERSITÀ DELLA CAMPANIA,, NAPOLI, ITALIA (4) - UOC PEDIATRIA B. CENTRO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA, AZIENDA OSPEDALIERA E UNIVERSITÀ DI VERONA,, VERONA, ITALIA (5) - DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E ONCOLOGIA UMANA, UNIVERSITÀ DI BARI, BARI, ITALIA (6) - DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI, SEZIONE DI PEDIATRIA, UNIVERSITÀ FEDERICO II, NAPOLI, ITALIA (7) - UNITÀ DI PEDIATRIA E ADOLESCENTOLOGIA, UNIVERSITÀ DI PAVIA, PAVIA, ITALIA (8) - CLINICA PEDIATRICA, OSPEDALE SANTA MARIA DELLA MISERICORDIA DI UDINE, UDINE, ITALIA (9) - DIPARTIMENTO DI SCIENZE MOTORIE E DEL BENESSERE, UNIVERSITÀ PARTENOPE, NAPOLI, ITALIA (10)137

Obiettivi: Valutare la prevalenza dei fenotipi di prediabete (PreDM) e la loro associazione con i fattori di rischio cardio-metabolici (FRCM) in bambini e adolescenti con sovrappeso (OW) o obesità (OB)

Metodi: Sono state analizzate le cartelle cliniche di 1549 soggetti non diabetici (5-17 anni) osservati presso 9 centri per la cura dell'Obesità in Italia nel periodo Giugno 2016-Dicembre 2020. Sono stati analizzati: dati antropometrici, glicemia a digiuno (FG), glicemia 2 ore dopo carico di glucosio (2hPG), emoglobina glicosilata (HbA1c).

Definizioni: Alterata glicemia a digiuno (IFG): $FG \geq 100$ mg/dL. Ridotta tolleranza al glucosio (IGT): $2hPG \geq 140$ mg/dL. Alta HbA1c (HA1c): $HbA1c \geq 5.7\%$. L'insulino resistenza (IR) è stata definita dal 75th percentile della distribuzione di HOMA-IR nei due sessi. La bassa insulino-sensibilità (IS) è stata definita dal 25th percentile del Insulin sensitivity index calcolato mediante il test semplificato di Matsuda. Alti livelli del rapporto trigliceridi/HDL (Tg/HDL) e del rapporto Colesterolo/HDL (Col/HDL) sono stati definiti dal 75th percentile delle variabili nella popolazione

Risultati: L'IFG era presente in 158 soggetti (10.2%), l'IGT in 124 (8.0%), HA1c in 253 (16.3%). 90 soggetti mostravano la combinazione di 2 fenotipi, quindi il preDM era globalmente osservato in 428 soggetti (27.6%). La concordanza tra i 3 fenotipi (misurata con il K index) è risultata molto bassa: 0.20 fra IFG e HA1c, 0.07 fra IGT e HA1c e 0.14 fra IFG e IGT. Al fine di valutare l'associazione fra FRCM e i 3 fenotipi isolati di preDM abbiamo analizzati i dati in 4 categorie: 1121 normoglicemici, 83 con IFGi, 78 con IGTi e 177 con HA1ci. La probabilità (Odds Ratio, 95%CI) di IR era associata a tutti e 3 fenotipi: 1.82 (1.11-3.00) per IFGi, 2.47 (1.51-4.04) per IGTi, 1.50 (1.02-2.20) per HA1ci. La bassa IS era associata a IGTi, 8.19 (5.00-13.54) e a HA1ci, 1.59 (1.08-2.34). Alto Tg/HDL era associato con IGTi 1.91 (1.17-3.12) e HA1ci, 2.16 (1.51-3.08). Alto Col/HDL era associato a IGTi, 1.89 (1.14-3.12) e a HA1ci, 1.79 (1.23-2.61) (P <0.01 per tutti)

Conclusioni: in giovani con OW/OB la prevalenza del preDM è elevata (27.6%). I fenotipi con un peggior profilo di RCM sono l'IGT e l'alta HbA1c.

137 - Ruolo dell'obesità sulla sensibilità tissutale agli ormoni tiroidei

Domenico Corica (1) - Maria Rosaria Licenziati (2) - Valeria Calcaterra (3) - Monica Currò (4) - Claudia Di Mento (1) - Selenia Curatola (1) - Virginia Rossi (5) - Angela Alibrandi (6) - Riccardo Ientile (4) - Malgorzata Wasniewska (1) - Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva "G. Barresi", Università degli Studi di Messina, Messina, Italia (1) - AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, UOSD Centro Obesità e Patologie Endocrine correlate, Napoli, Italia (2) - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia (3) - Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia (4) - Università degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia (5) - Dipartimento di Economia, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia (6)

Obiettivi

L'aumento della sensibilità centrale e periferica agli ormoni tiroidei sembrerebbe essere associata ad un maggior rischio di sviluppare prediabete in età adulta. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la relazione tra la severità dell'obesità, la presenza di alterazioni glico-metaboliche e la sensibilità tissutale agli ormoni tiroidei in bambini prepuberi eutiroidei con obesità semplice.

Metodi

Ottanta bambini prepuberi con obesità semplice (Gruppo 1; età media $7,60 \pm 1,51$ anni) e 28 controlli sani normopeso appaiati per sesso ed età (Gruppo 2), sono stati sottoposti ad una valutazione clinica (altezza, peso, BMI, circonferenza vita) e biumorale (TSH, FT4, FT3, reverse T3 (rT3), leptina; nei pazienti con obesità sono stati valutati anche glicemia ed insulina a digiuno ed in corso di OGTT, HbA1c, HOMA-IR, HOMA- β , insulinogenic index, Matsuda index, profilo lipidico). L'insulino resistenza (IR) è stata diagnosticata in presenza di valori di HOMA-IR >2.5 .

Sono stati calcolati, inoltre, indici espressione della sensibilità periferica (rapporto FT3/FT4) e centrale (TT4RI, TSHI, PTFQI, TFQI) agli ormoni tiroidei.

Risultati

I pazienti del gruppo 1 presentavano valori significativamente maggiori di BMI ($p=0.000$) e leptina ($p=0.000$) rispetto al gruppo 2, ma non vi erano differenze significative per TSH, FT4, FT3, FT3/FT4.

I pazienti analizzati non presentavano alterazioni della glicemia a digiuno né ridotta tolleranza glucidica all'OGTT. Il rapporto FT3/FT4 nel gruppo 1 correlava negativamente con rT3 ($r = -0.341$; $p=0.003$), HOMA- β ($r = -0.29$; $p=0.01$) e risultava significativamente associato a BMI ($B=0.01$; $p=0.03$), presenza di IR ($B=0.11$; $p=0.03$) e glicemia a digiuno ($B=0.004$; $p=0.04$). Nel gruppo 1, la rT3 correlava negativamente con la presenza di IR ($r = -0.23$; $p=0.042$) e risultava significativamente associata al BMI ($B=-0.010$; $p=0.01$) e HOMA-IR ($B=-0.19$; $p=0.042$).

TT4RI, TSHI, PTFQI correlavano negativamente con il rapporto FT3/FT4 (rispettivamente $p=0.000$; $p=0.005$; $p=0.042$) e risultavano influenzati negativamente dal BMI (rispettivamente $p=0.04$; $p=0.035$; $p=0.038$) nel gruppo 1.

Conclusioni

La sensibilità centrale e periferica agli ormoni tiroidei è influenzata significativamente dalla severità dell'obesità e dalla presenza di IR. L'alterazione della sensibilità tissutale agli ormoni tiroidei nel bambino obeso prepubere potrebbe essere implicata nella patogenesi delle variazioni del metabolismo glucidico e nell'aumento del rischio d'insorgenza del prediabete.

169 - Il polimorfismo 148M del gene PNPLA3 influenza la funzionalità renale nei bambini e negli adolescenti con obesità e prediabete

ANNA DI SESSA (1) - MARIA CECILIA RUSSO (1) - ROSA MELONE (1) - GIUSEPPINA ROSARIA UMANO (1) - GRAZIA CIRILLO (1) - STEFANO GUARINO (1) - PIERLUIGI MARZUILLO (1) - EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE (1) - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI", DIP. DELLA DONNA, DEL BAMBINO E DI CHIRURGIA GENERALE E SPECIALISTICA, NAPOLI, Italia (1)

Obiettivi: Valutare l'influenza del polimorfismo I148M del gene *patatin like phospholipase containing domain 3 (PNPLA3)* sull'associazione tra filtrato glomerulare (eGFR) e prediabete in un gruppo di bambini ed adolescenti con obesità (OB).

Metodi: Tutti i 1036 bambini ed adolescenti (età media 10.57 ± 2.96 anni) con OB arruolati sono stati sottoposti ad un'accurata valutazione antropometrica, biochimica, metabolica (inclusa l'esecuzione di una curva da carico orale di glucosio) e strumentale (mediante ecografia addominale per la valutazione della steatosi epatica). La fatty liver disease (FLD) è stata definita dal riscontro ecografico di steatosi epatica e/o da valori di transaminasi (ALT) > 40 IU/L. Il filtrato glomerulare è stato calcolato mediante la formula di Schwartz. E' stata effettuata, inoltre, la genotipizzazione per il polimorfismo I148M del gene *PNPLA3* in tutti i pazienti. Il prediabete è stato definito dalla presenza di alterata glicemia a digiuno o alterata tolleranza glucidica.

Risultati: I pazienti con prediabete hanno mostrato livelli significativamente ridotti di eGFR (171.03 ± 40.32 vs. 190.80 ± 41.71 ml/min/1.73 m²; p=0.001) ed una maggiore prevalenza di FLD (80% vs. 59%; p=0.003) rispetto ai pazienti con normale tolleranza glucidica. Nel gruppo dei pazienti con prediabete, i *carriers* dell'allele 148M del gene *PNPLA3* hanno presentato livelli di eGFR significativamente più bassi rispetto ai *noncarriers* (150.97 ± 14.56 vs. 192.88 ± 40.09 , p<0.0001). Un modello lineare generalizzato (GLM) per la varianza di eGFR (inclusendo sesso, durata dell'obesità, prediabete, Z-score BMI, FLD e HOMA-IR quali potenziali fattori confondenti) ha confermato un'associazione significativa ed inversa del filtrato glomerulare col prediabete nei *carriers* dell'allele 148M del gene *PNPLA3* (p<0.0001) ma non nei *noncarriers*.

Conclusioni: Il prediabete influenza negativamente la funzionalità renale nei bambini e negli adolescenti con OB e prediabete. Tale effetto è amplificato nei *carriers* dell'allele 148M del gene *PNPLA3*. Pertanto, in aggiunta al già noto ruolo nello sviluppo della FLD, il gene *PNPLA3* sembra esercitare un effetto in un contesto di rischio cardiometabolico più ampio poiché riduce il filtrato glomerulare in particolare nei bambini e negli adolescenti con OB e prediabete.

106 - Valutazione dello spessore medio-intimale carotideo e aortico in pazienti pediatriche con dislipidemia primitiva: confronto tra ipercolesterolemia familiare e dislipidemie poligeniche

Raffaele Buganza (1) - Francesca Trecca (2) - Giulia Massini (3) - Elisa Bonino (4) - Elio Rolfo (5) - Ornella Guardamagna (3) - Luisa de Sanctis (1) - Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, SSD Endocrinologia Pediatrica, Torino, Italia (1) - Università di Torino, Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Torino, Italia (2) - Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubbliche e Pediatriche, Torino, Italia (3) - Università di Torino, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Torino, Italia (4) - AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, SC Medicina Interna, Torino, Italia (5)

OBIETTIVI: Lo spessore medio-intimale carotideo (cIMT) e aortico (aIMT) sono indicatori surrogati di aterosclerosi subclinica. Pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) presentano valori più elevati di cIMT e aIMT rispetto ai controlli, anche in età pediatrica. Obiettivo di questo studio è valutare cIMT e aIMT in soggetti pediatriche con FH o dislipidemia poligenica, incluse ipercolesterolemia poligenica (PH) e iperlipidemia familiare combinata (FCHL), e ricercarne eventuali correlazioni con profilo lipidico e dati clinici.

METODI: lo studio ha incluso 390 soggetti (135 FH, 117 PH, 138 FCHL) di età tra 5 e 18 anni, divisi in gruppo A e gruppo B, che includevano rispettivamente soggetti FH e soggetti PH+FCHL. L'IMT è stato misurato con ecografia B-mode e sonda lineare multifrequenza 7.5-10 MHz. Sono stati valutati i dati clinici (età, sesso, peso, BMI), il profilo lipidico pre-terapia, cIMT (sinistro, destro, valore medio tra i due), aIMT. L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS-V.27.

RISULTATI: Il profilo lipidico nel gruppo A presentava, rispetto a B, livelli più alti di CT (282 ± 54 vs 209 ± 31 mg/dl, $p=0,00$), LDL-C (210 ± 51 vs 132 ± 28 mg/dl, $p=0,00$), non-HDL-C (225 ± 52 vs 153 ± 31 mg/dl, $p=0,00$) e valori inferiori di trigliceridi (78 ± 35 vs 105 ± 68 mg/dl, $p=0,00$). Nel gruppo A, rispetto a B, sono stati riscontrati valori maggiori di cIMT medio ($0,462\pm 0,079$ vs $0,445\pm 0,058$ mm, $p=0,014$) e cIMT sinistro ($0,462\pm 0,080$ vs $0,443\pm 0,059$ mm, $p=0,006$). Stratificando per età, la differenza è risultata presente dai 10 anni. Per cIMT destro e aIMT non sono stati ottenuti risultati statisticamente significativi. Nel gruppo A è stata evidenziata una correlazione positiva tra valori di cIMT medio e quelli di CT, non-HDL-C, aIMT, età, peso, BMI e sesso maschile, mentre nel B è stata confermata con aIMT, età, peso, BMI e sesso maschile, ma non con CT e non-HDL-C.

CONCLUSIONI: lo studio ha evidenziato valori di cIMT più elevati nei pazienti pediatriche con FH rispetto a quelli con dislipidemia poligenica, risultato correlato ai valori maggiori di CT, LDL-C e non-HDL-C nei pazienti FH. I dati dello studio confermano l'inizio precoce del processo aterosclerotico nei soggetti FH e ne evidenziano l'aumentato rischio cardiovascolare anche rispetto ad altre forme di dislipidemia primitiva.

142 - Valutazione mediante pletismografia del danno endoteliale quale rischio cardiovascolare precoce in bambini e adolescenti affetti da sindrome metabolica (sm) e diabete mellito tipo 1 (dm1)

Alberto La Valle (1) - Martina Fragola (2) - Mohamad Maghnie (3) - Nicola Minuto (3) - Giuseppe d'Annunzio (3) - I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, Università degli studi di Genova- Clinica pediatrica- I. G. Gaslini, Genova, Italia (1) - I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, UOSD Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Genova, Italia (2) - I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, Università degli studi di Genova- Clinica pediatrica ed endocrinologica- I. G. Gaslini, Genova, Italia (3)

INTRODUZIONE: La disfunzione endoteliale (DE) rappresenta il primo segno di vasculopatia, frequentemente osservata in giovani adulti affetti da patologie diagnosticate in età pediatrica ed adolescenziale. Il riscontro precoce di DE permette di prevenirne la progressione verso una compromissione cardiovascolare conclamata.

OBIETTIVI: Individuare segni subclinici di DE con metodica non invasiva e riproducibile.

METODI: Abbiamo utilizzato in 32 pazienti affetti da SM (n=21, 12m, 9f) e DM1 (n=11, 6m, 5f), di età media 15.6 ± 2.9 anni, lo strumento EndoPat 2000, che misura, tramite due sonde pletismografiche applicate al secondo dito di entrambe le mani, la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta all'aumentato flusso ematico. EndoPat 2000 calcola l'indice di iperemia reattiva (ReactiveHyperemic Index, RHI) ottenuto misurando la pulsazione del dito indice dopo riperfusione e paragonandola al flusso ematico del dito indice dell'arto controlaterale, non ischemizzato. I casi sono stati confrontati con 10 controlli sani.

RISULTATI: RHI è risultato significativamente inferiore nei pazienti con SM e DM1 rispetto ai controlli ($p=0.01$). In particolare nella SM RHI era 1.69 ± 0.75 vs 2.74 ± 1.17 ($p=0.007$), mentre nel DM1 RHI era 1.89 ± 0.64 vs 2.74 ± 1.17 ($p=0.055$). Nei pazienti con SM nessuna correlazione significativa è stata osservata fra RHI e indici di insulinoresistenza (HOMA-IR), glicemia e insuline mia basale, a + 60' e +120' dopo OGTT. RHI confrontato fra pazienti con SM con o senza trattamento con metformina e con o senza steatosi epatica non ha mostrato differenze significative. Nei pazienti con DM1 abbiamo osservato una correlazione negativa fra RHI e durata di malattia ($p=0.04$). RHI non ha presentato differenze di genere, e nei pazienti con SM e DM1 nessuna correlazione è stata osservata fra RHI e valori di Hb glicate, di pressione arteriosa e di colesterolo.

CONCLUSIONI: I dati confermano la presenza di DE subclinica già in età adolescenziale, anche se non associata al fenotipo conclamato della SM, ma nei pazienti con DM1 correlata con la durata di malattia. Riteniamo importante lo screening precoce di DE in questi pazienti al fine di attuare misure preventive finalizzate ad impedirne la progressione, utilizzando una metodica riproducibile e non invasiva, che permette anche il follow-up dei pazienti.

210 - Polimorfismo del gene *IncOb* ed insulino-resistenza in bambini ed adolescenti obesi

GIUSEPPINA ROSARIA UMANO (1) - GRAZIA CIRILLO (1) - ANNA Di Sessa (1) - PIERLUIGI MARZUILLO (1) - EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE (1) - Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (1)

Obiettivi: nel 2019 è stata descritta descritto una nuova mutazione a carico di un long non-coding RNA (*IncOb*) causante una riduzione della trascrizione del gene della leptina. Secondo i dati proposti dagli autori, i portatori di tale polimorfismo presentano una riduzione relativa dei livelli di leptina rispetto a quanto atteso per il grado di obesità ed una comparsa precoce dell'eccesso ponderale (<10 anni). Infine, nel modello animale, l'eccesso ponderale negli animali mutati regredirebbe a seguito della somministrazione di leptina. Scopo del nostro studio è di verificare differenze nell'età di esordio dell'obesità e nel profilo cardio-metabolico in una popolazione pediatrica di bambini obesi.

Metodi: studio retrospettivo che ha incluso bambini ed adolescenti con BMI>97°percentile, di cui fosse disponibile: età di esordio dell'eccesso ponderale, prelievo per DNA e prelievo ematochimico. L'omeostasi glicemica, la sensibilità all'insulina e la secrezione di insulina sono state indagate attraverso l'OGTT standard di 2 ore. Dall'OGTT sono stati calcolati gli indici di insulino-sensibilità (HOMA-IR, WBISI, QUICKI) e funzione pancreatico (IGI e DI). I pazienti sono stati genotipizzati per il polimorfismo rs10487505 del *IncOb*. Sono state indagate le differenze cliniche e laboratoristiche nei pazienti omozigoti per la mutazione (CC) rispetto ai non affetti (GG/GC). Per verificare l'effetto del polimorfismo sulla relazione tra obesità ed insulino-resistenza, è stata effettuata un'analisi GLM inserendo tra le covariate l'interazione genotipo*Z-score BMI.

Risultati: sono stati inclusi 529 bambini e adolescenti (11,1±2,7 anni, z-score BMI 2,5±0,2), di cui 133 con genotipo CC. I due gruppi non differivano per età, stadio puberale, età di esordio dell'obesità. In relazione al profilo metabolico, il gruppo CC presentava livelli significativamente superiori di HOMA-IR (p=0.008), un WBISI, un QUICKI ed un DI significativamente inferiori (p=0.02,p=0.03 e p=0.03,rispettivamente). L'analisi GLM ha rilevato che il genotipo agisce come modificatore dell'associazione tra BMI Z-score e gli indici di insulino-resistenza.

Conclusioni: Il polimorfismo rs10487505 del *IncOb* è associato ad una più severa insulino-resistenza in una coorte di bambini ed adolescenti obesi indipendentemente dalla severità dell'eccesso ponderale. Si può ipotizzare che la relativa deficienza di leptina nel genotipo CC comporti una perdita dell'effetto insulino-sensibilizzante della leptina.

24 - Registro italiano per la ricerca scientifica e clinica sulla sindrome di prader-willi: analisi dei dati preliminari

Graziano Grugni (1) - Annamaria Colao (2) - Andreina Comoretto (3) - Antonino Crinò (4) - Maurizio Delvecchio (5) - Luisa De Sanctis (6) - Maurizio Elia (7) - Danilo Fintini (4) - Adriana Franzese (8) - Tiziana Grassi (9) - Donatella Greco (10) - Mohamad Maghnie (11) - Sara Osimani (12) - Uberto Pagotto (13) - Giuseppa Patti (11) - Corrado Romano (10) - Emanuela Scarano (14) - Gianluca Tornese (15) - Paola Torreri (9) - Domenica Taruscio (9) - Istituto Auxologico Italiano, IRCCS Ospedale S. Giuseppe, UO Auxologia, Verbania, Italia (1) - Università Federico II, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Unità di Endocrinologia, Napoli, Italia (2) - Federazione Prader-Willi Italia, Presidente, Padova, Italia (3) - IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UOC Endocrinologia, Roma, Italia (4) - A.O.U. Consorziiale Policlinico Giovanni XXIII, UO Malattie Metaboliche e Genetiche e Diabetologia, Bari, Italia (5) - Ospedale Infantile Regina Margherita, SSD Endocrinologia Pediatrica, Torino, Italia (6) - IRCCS Oasi Maria SS, UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, Troina (EN), Italia (7) - Università Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Napoli, Italia (8) - Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Malattie Rare, Roma, Italia (9) - IRCCS Oasi Maria SS, UOC di Pediatria e Genetica Medica, Troina (EN), Italia (10) - IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Clinica Pediatrica, Endocrinologia, Genova, Italia (11) - IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Pediatria, Milano, Italia (12) - Ospedale Policlinico S. Orsola, Università degli Studi, UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, Bologna, Italia (13) - Ospedale Policlinico Sant'Orsola, UO Pediatria, SS-UO Malattie Rare Congenito Malformative, Bologna, Italia (14) - IRCCS Burlo Garofolo, Dipartimento di Pediatria, SS Endocrinologia, Auxologia e Diabetologia, Trieste, Italia (15)

OBIETTIVI La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una patologia multisistemica congenita, con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1:25.000. Come per tutte le malattie rare (MR), disporre di un database nazionale per tale patologia rappresenta uno strumento fondamentale per meglio conoscerne l'epidemiologia, la clinica, i fattori prognostici e gli esiti delle scelte terapeutiche. Obiettivo dello studio è quello di analizzare i dati ottenuti nei primi 2 anni di arruolamento dei casi nel Registro Italiano per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla PWS (RIPWS).

METODI Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha sviluppato una piattaforma italiana per la raccolta dei dati sulle MR (RegistRare), secondo le raccomandazioni europee. Nell'ambito di questo progetto è stato realizzato, insieme alla Federazione Italiana Sindrome Prader-Willi (FIPWS), il RIPWS, costituito da un database ad hoc per la registrazione di: dati anagrafici, informazioni generali sul paziente, caratterizzazione genetica, sintomi clinici e terapie in atto.

RISULTATI Sono stati reclutati 158 soggetti con diagnosi genetica di PWS (56.3% del15, 33.8% UPD15, 1.3% mutazione CI, 8.6% meth+), di cui 77 femmine e 81 maschi, 71 in età pediatrica (EP) e 87 adulti (ADU). I risultati più salienti comprendono: obesità= 56.1% dei casi (33.8% EP e 72.1% ADU); sindrome delle apnee notturne= 43.3%; ipotiroidismo= 22.7%; iposurrenalismo= 15%; adrenarca precoce= 11.9%; ipogonadismo (ADU)= 84.1%; pubertà precoce= 2.5%; criptorchidismo= 88.7%; menarca spontaneo= 37%; fertilità= 1.9%; terapia con steroidi sessuali (ADU)= 62.2%; piccolo per età gestazionale (SGA)= 41.2%; terapia con GH in EP= 95.7%; terapia con GH in ADU= 26.4%; bassa statura per il background genetico= 57.0%; osteoporosi (ADU)= 14.7%; alterazioni metabolismo glucidico (AMG)= 38.3%; terapia AMG= 22.8%; alterazioni metabolismo lipidico= 44.4%; terapia antidislipidemia (ADU)= 10.1%; ipovitaminosi D= 63.6%; cifoscoliosi= 76.3%; problematiche comportamentali= 87.4%; psicosi= 11.1%; terapia psico-farmacologica= 25.9%.

CONCLUSIONI Dall'analisi dei dati preliminari sembra emergere un fenotipo PWS in parziale trasformazione rispetto alle classiche alterazioni d'ordine staturò-ponderale, mentre si conferma un significativo coinvolgimento dell'assetto endocrino-metabolico e psico-comportamentale. L'ampliamento della casistica previsto nei prossimi anni potrà consentire di implementare ulteriormente le nostre conoscenze, al fine di ottimizzare il management e le scelte terapeutiche per il futuro dei soggetti con PWS.

111 - Livelli sierici di MKRN3 in soggetti affetti da sindrome di Prader-Willi: studio pilota

MICHELA MARIANI (1) - DANILO FINTINI (1) - GRAZIA CIRILLO (2) - STEFANIA PALUMBO (2) - EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE (2) - SARAH BOCCHINI (1) - MELANIA MANCO (1) - MARCO CAPPÀ (1) - ANNA GRANDONE (2) - IRCCS OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU', OPBG/UOC ENDOCRINOLOGIA/DPUO, ROMA, Italia (1) - Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Clinica Pediatrica/Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, NAPOLI, Italia (2)

OBIETTIVI

Lo sviluppo dell'ipogonadismo nella sindrome di Prader-Willi (PWS) è comunemente attribuito alla presenza di disfunzione ipotalamica o difetto primitivo gonadico, ma la reale fisiopatologia non è ancora del tutto chiara. Uno dei geni localizzato a livello della regione cromosomica critica per la sindrome (15q11.2-q13) è il gene MKRN3, sottoposto ad imprinting materno, il cui deficit causa pubertà precoce, sintomo estremamente raro nella PWS. Lo scopo del nostro studio è stato studiare i livelli sierici della proteina MKRN3 in pazienti affetti da PWS e verificarne la correlazione con i parametri clinici e biochimici.

METODI

Abbiamo effettuato uno studio osservazionale trasversale su 83 pazienti con PWS geneticamente confermata con un'età media 11.2 anni (range: 1.7-50.7 anni; Maschi: 38 (45.8%); Prepuberi: 35 (47.2%); Del15: 48 (57.8%); UPD15: 35 (47.2%); BMI Zscore: mediana 1.7). Sono stati dosati i valori sierici di MKRN3, gonadotropine, estradiolo, testosterone, glicemia, insulina e HbA1c.

RISULTATI

I livelli sierici di MKRN3 sono risultati dosabili in 55 pazienti PWS con una media di $34,9 \pm 22$ pg/ml (mediana: 28,6). In 33 pazienti PWS sono stati riscontrati livelli indosabili di MKRN3. Dal confronto tra i pazienti con livelli dosabili e indosabili, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per nessuna caratteristica clinica, biochimica o genetica. Tuttavia, i livelli di MKRN3 sono risultati inversamente correlati con i valori di HOMA-IR index ($r=0.39$; $p: 0.005$) e HbA1c ($r=0.29$; $p: 0.046$). Non sono state trovate correlazioni statisticamente significative tra i livelli di MKRN3 e di LH, estrogeni e testosterone, sviluppo puberale e difetto genetico mentre è stata riscontrata una correlazione diretta con FSH ($r=0.38$; $p: 0.007$).

CONCLUSIONI

I soggetti affetti da PWS presentano un difetto genetico che dovrebbe comportare l'assenza in circolo di MKRN3 per l'inattivazione dell'allele paterno. Il riscontro nel nostro studio di valori dosabili di MKRN3 circolante implicano il probabile coinvolgimento di meccanismi di imprinting tessuto-specifici e diversi fattori regolatori nella espressione di tale gene. Le correlazioni con HOMA, HbA1c e FSH suggeriscono azioni periferiche di MKRN3 che saranno oggetto di futuri studi. Studi prospettici longitudinali saranno necessari per stabilire e chiarire il ruolo di MKRN3 nella patogenesi delle differenti forme di ipogonadismo nella PWS.

153 - Questionario per l'iperfagia in soggetti con Sindrome di Prader-Willi: insights di uno studio multicentrico italiano

MARIA ROSARIA LICENZIATI (1) - DARIO BACCHINI (2) - ANTONINO CRINO' (3) - GRAZIANO GRUGNI (4) - SARA OSIMANI (5) - LETIZIA RAGUSA (6) - MICHELE SACCO (7) - SIMONA MADEO (8) - LUISA DE SANCTIS (9) - ADRIANA FRANZESE (10) - MALGORZADA GABRIELA Wasniewska (11) - MARIA FELICIA FAIENZA (12) - MAURIZIO DELVECCHIO (13) - CONCETTA ESPOSITO (14) - GIULIANA VALERIO (15) - UOSD Centro Obesità e patologie endocrine correlate, Dipartimento di Neuroscienze, AORN Santobono-Pausilipon, NAPOLI, Italia (1) - Dipartimento di Studi Umanistici, Università Federico II, NAPOLI, Italia (2) - Centro di Riferimento per la Sindrome di Prader-Willi, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Istituto di Ricerca, Palidoro, ROMA, Italia (3) - Divisione di Auxologia, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Verbania, Italia (4) - Dipartimento di Pediatria, IRCCS San Raffaele, MILANO, Italia (5) - ISTITUTO DI RICERCA, IRCCS "Oasi Maria SS", TROINA, Italia (6) - Dipartimento Materno Infantile, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo, FOGGIA, Italia (7) - U.O.C di Pediatria, Dipartimento ad Attività Integrata Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, MODENA, Italia (8) - Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita-Università di Torino, TORINO, Italia (9) - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento ad Attività Integrata Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli, NAPOLI, Italia (10) - Dipartimento di Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina UOC di Pediatria, AOU Policlinico "G. Martino", MESSINA, Italia (11) - Dipartimento di Scienze Biomediche e oncologia Umana, Sezione di Pediatria, Università "A. Moro", BARI, Italia (12) - UOC Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, BARI, Italia (13) - Dipartimento di Studi Umanistici, UNIVERSITA' FEDERICO II, NAPOLI, Italia (14) - Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope, NAPOLI, Italia (15)

Obiettivi: L'iperfagia rappresenta uno dei segni distintivi della sindrome di Prader-Willi (PWS). Le modalità e la gravità dell'iperfagia variano durante il corso della vita negli individui con PWS. Secondo Miller et al. (2011), un vero e proprio esordio dell'iperfagia appare dopo i 5 anni per progredire fino ai 18 anni, età da cui dovrebbero aumentare le capacità autoregolatorie degli individui con PWS.

Lo scopo principale del presente studio è validare nel contesto italiano l'Hyperphagia Questionnaire (HQ) (Dykens et al., 2007), un questionario di 11 item che valuta diverse dimensioni dell'iperfagia ed ha un largo utilizzo nel contesto internazionale. Obiettivo secondario è indagare l'andamento dell'iperfagia in individui con PWS in funzione dell'età, del genere sessuale, dello stato ponderale e dello specifico meccanismo genetico associato alla PWS.

Metodi: Hanno preso parte allo studio 219 genitori di individui con PWS. Lo studio è stato promosso dal gruppo di studio sulle obesità genetiche della SIEDP ed ha coinvolto 12 centri distribuiti sul territorio nazionale. I genitori sono stati invitati a rispondere al questionario in occasione delle visite programmate di controllo per i loro figli. L'età dei PWS variava dai 3 ai 54 anni.

Risultati: Una analisi fattoriale di tipo confermativo (CFA) ha confermato l'esistenza delle 3 dimensioni ipotizzate da Dykens et al (2007): il comportamento iperfagico, la pulsione iperfagica e la severità dell'iperfagia. È stata anche rilevata l'invarianza per età e la convergenza con altre misure analoghe. Per quanto riguarda i confronti per età, l'iperfagia aumenta linearmente con l'età e con l'incremento dello stato ponderale. Non emergono differenze di genere. È emersa una interazione fra forma genetica ed età sul comportamento iperfagico. Nel gruppo con delezione il comportamento iperfagico compare precocemente già in tenera età per poi stabilizzarsi verso l'adolescenza. Nel gruppo con disomia uniparentale materna il comportamento iperfagico compare più tardivamente ma si incrementa nel corso della vita.

Conclusioni: L'HQ può essere considerato un valido strumento per la valutazione dell'iperfagia in individui con PWS e potrà essere utilizzato in futuri trial clinici allo scopo di valutare l'efficacia di protocolli di intervento. I risultati dello studio aprono nuovi interrogativi sull'effettivo andamento per età dell'iperfagia nella PWS anche in funzione della forma genetica che ne è alla base.

149 - Sindrome Rohhad(net): follow up clinico e densitometrico

Alessia Angelelli (1) - Daniela Fava (2) - Giuseppa Patti (1) - Angela Pistorio (3) - Anna Elsa Maria Allegri (4) - Flavia Napoli (5) - Mohamad Maghnie (1) - 1.Clinica pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 2.Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, Italia (1) - 2.Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, Italia (2) - 3.Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (3) - 1.Clinica pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (4) - 1.Clinica pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (5)

OBIETTIVI: La ROHHAD (Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation, Autonomic Dysregulation) è una sindrome rara, spesso misconosciuta, con alto tasso di morbilità e mortalità. I tumori neurali sono diagnosticati nel 56% dei pazienti (ROHHAD-NET). Scopo dello studio è descrivere e analizzare possibili associazioni tra dati clinici, biochimici, densitometrici, nei pazienti ROHHAD e ROHHAD-NET e l'associazione tra BMI SDS, parametri densitometrici e disfunzioni ormonali.

METODI: Dati clinici relativi a: età d'esordio, peso e lunghezza neonatali standardizzati, BMI SDS, disfunzioni ormonali e parametri densitometrici (BMD Z-score L1-L4 e Total Body, % massa magra e massa grassa), sono stati raccolti e analizzati in 10 pazienti ROHHAD e 4 pazienti ROHHAD-NET, afferiti al nostro centro tra Gennaio 2008 e Dicembre 2020; follow-up mediano 7 anni (4,12-8,80).

RISULTATI: nei nostri pazienti, 9F(64.3%) e 5M(35,7%), nessuna differenza significativa è emersa tra ROHHAD (10; 5F, 5M) e ROHHAD-NET (4; 4F, 0M) relativamente a età mediana d'esordio (3vs3aa), lunghezza neonatale SDS (0,55vs-0,02), BMI SDS alla diagnosi (4,6vs4,13). Il peso neonatale SDS risulta tendenzialmente più basso nei ROHHAD (-0.26vs0.84)(P=0,06). I due gruppi di pazienti analizzati non differiscono per sviluppo di disordini ormonali ipotalamo-ipofisari: GHD (n=5 vs n=4); ipotiroidismo (n=8 vs n=2) ; disordini puberali (n=3 vs n=4); insufficienza surrenalica (n=6 vs n=2); diabete insipido (n=2 vs n=1); iperprolattinemia (n=8 vs n=4).

Nessuna differenza di BMI SDS è stata osservata nei pazienti con deficit ormonali, tuttavia i pazienti con GHD presentano alla prima visita un BMI SDS più basso (3.7vs4.8) (p=0.039).

Non sono state riscontrate differenze significative anche nella % di massa grassa (46,81vs50,36) e magra (46,81vs44,77), nella BMD Z-score Total Body (0,6-1,1), mentre il valore di BMD Z-score L1-L4 tende ad essere inferiore nei ROHHAD (0,7vs1,55) (p=0,06). Il BMD Z-score Total Body risulta più basso nei pazienti con insufficienza surrenalica (1.65vs0.6) (p=0.045).

CONCLUSIONI: Le caratteristiche cliniche e i parametri densitometrici non differiscono significativamente nei pazienti con sindrome ROHHAD con o senza tumore neurale. Data la rarità della sindrome, studi multicentrici, che aumentino la potenza del campione, sono necessari per poter guidare i clinici verso una migliore conoscenza della sindrome.

266 - "Una Polaroid sull'Ipofosfatasia. L'esperienza di un Centro di Terzo Livello"

Emilio Casalini (1) - Daniela Teruzzi (1) - Maja Di Rocco (2) - Natascia Di Iorgi (1) - Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOGLI), Università

Obiettivi: L'ipofosfatasia-HPP è patologia rara con incidenza sottostimata, secondaria a mutazioni del gene ALPL (fosfatasi alcalina tessuto-non-specifica-ALP); lo spettro clinico è variabile da forme letali neonatali a quadri sfumati/asintomatici. Obiettivo dello studio è la descrizione di una corte monocentrica afferente a Centro di terzo livello di Endocrinologia pediatrica.

Metodi: Descrizione della casistica pediatrica (n=8, 5M, 3F) con HPP, seguita dal 2010 al 2021.

Risultati: Sette pazienti (87,5%) sono affetti da HPP forma giovanile, età media alla diagnosi di 4.5 ± 4.6 anni (range 20 giorni–11.8 anni; neonato figlio di madre affetta da HPP giovanile asintomatica), mentre un paziente da forma infantile (esordio sintomi al quarto mese, diagnosi a 1.6 anni). I valori di ALP all'esordio risultavano 76.4 ± 41.27 UI/L (range 20 – 157) e nel solo caso familiare l'iter diagnostico è partito dal dato laboratoristico. Sintomi all'esordio erano: frattura di femore in 2/8 (associata a deformazioni scheletriche in 1 soggetto, a frattura osso parietale nell'altro), dolori ossei in 2/8, deformazioni scheletriche isolate in 1/8, alterazioni metafisarie in 1/8, caduta dentatura decidui in 1/8; di nota, in un paziente <6 mesi è stata avviata presa in carico legale nel sospetto di maltrattamento e in 2 casi è stata effettuata biopsia ossea per sospetta neoplasia. Il sequenziamento del gene ALPL ha rilevato: mutazioni in omozigosi (3/8), eterozigosi composta (1/8), eterozigosi semplice con storia familiare positiva (2/8) ed eterozigosi semplice con aplotipo in omozigosi (1/8). La statura è risultata nei limiti di norma per età e sesso eccetto in una paziente con AIG e nel paziente con HPP infantile; la DXA eseguita in 4 pazienti >5 anni ha mostrato densità minerale ossea al rachide tra -1.0 e -3,6 Z-score e al corpo intero tra -1,3 e -4,6 Z-score.

Conclusioni: L'analisi della nostra casistica HPP ha confermato la variabilità fenotipica e genotipica dei pazienti affetti ed evidenziato il rischio di incorrere in diagnosi differenziali importanti in forme giovanili, dal sospetto oncologico al maltrattamento. E' necessario chiarire il ruolo eziopatogenetico di varianti di significato incerto del gene ALPL (presenti nel 50% della corte) anche mediante l'estensione della ricerca mutazionale nei familiari di primo grado.

**POSTER
ADOLESCENZA**

22 - CASO CLINICO: Amenorrea primaria da "Premature Ovarian Failure" di natura genetica dell'adolescente: non solo Sindrome di Turner

Piera Manfredi ⁽¹⁾ - Eleonora Caforio ⁽²⁾ - Francesco Saverio Mastrapasqua ⁽³⁾ - Pier Luigi Bacchini ⁽⁴⁾ - Lorenzo Barusi ⁽⁵⁾ - ausl parma, Vaio, Fidenza, Italia ⁽¹⁾ - ausl parma, UO Ginecologia ed Ostetricia PO Vaio, Fidenza, Italia ⁽²⁾ - Ausl Parma, UO Radiologia PO Vaio, Fidenza, Italia ⁽³⁾ - Ausl Parma, UOS Pediatria PO Vaio, Fidenza, Italia ⁽⁴⁾ - AUSL Parma, UO Ginecologia ed Ostetricia PO Vaio, Fidenza, Italia ⁽⁵⁾

Viene descritto il caso di una adolescente di 14 anni e mezzo con sviluppo puberale avviato ma non completato (stadio puberale B3, P4 A4 e genitali di tipo femminile normale) che lamenta amenorrea primaria. Anamnesi familiare negativa per ritardo puberale. La giovane è terzogenita di tre sorelle e gode di buona salute. Presenta una statura pari al 50* C Tanner nei limiti del TH ed un BMI =22.2. Eseguiti: FSH 132.9 U/L, LH 39 U/L, ormone anti muelleriano =0 ng ml. 25-OH-D33 ng ml. Età ossea al carpo sinistro: 13;00 (G&P). E2 13pg ml. Ecografia pelvica: utero: lunghezza corpo 35 mm, cervice 19 mm, diametro trasverso 10 mm. Endometrio max 1.2 mm. Ovaie di volume ridotto con consistenza compatta di 16 mm la destra e di 17 mm la sinistra. RMN addominale: vagina di 55 mm di diametro cranio caudale; utero di diametro cranio caudale: corpo 30 mm e cervice 13 mm. Ovaio destro 12x6 mm, il sinistro 14x6 mm senza evidenti follicoli. Non anomalie a carico di altri organi. Cariotipo 46, XX femminile normale. ARRAY CGH: duplicazione in Xp22.33, di 34 oligonucleotidi, con dimensione minima di 432.6 kb e massima di 570,3 kb. Geni OMIM: PLCXD1, GTPBP6, PPP2R3B, SHOX; identificata l'origine materna dell'anomalia. Posta diagnosi di "Premature Ovarian Failure (POF)", caratterizzata da: amenorrea primaria ed ipogonadismo ipergonadotropo da causa genetica. Viene iniziata terapia sostitutiva con cerotto contenente 25 mcgr di 17- beta estradiolo 2 volte alla settimana ed integrazione con vitamina D 1200 UI al dì e calcio.

Iniziato follow up auxo endocrinologico per valutare la progressione puberale e comparsa di eventi avversi durante la terapia.

57 - Comportamenti alimentari problematici in giovani con e senza DM1 durante la pandemia di COVID-19: uno studio di follow-up

Alda Troncone (1) - Crescenzo Cascella (1) - Antonietta Chianese (1) - Angela Zanfardino (2) - Alessia Piscopo (2) - Stefano Curto (2) - Serena Rollato (2) - Anna Gentile (2) - Mariarca Giorno (2) - Anna Borriello (1) - Veronica Testa (2) - Dario Iafusco (2) - Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Psicologia, Caserta, Italia (1) - Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Napoli, Italia (2)

Obiettivi. Valutare la prevalenza di sintomi indicativi di condotte disturbate in ambito alimentare (DEBs) in un campione di pazienti con diabete tipo 1 (DM1) e controlli sani appaiati per età e sesso durante e dopo il periodo di lockdown conseguente alla pandemia di COVID-19.

Metodi. A 85 bambini e adolescenti con DM1 e 176 controlli sani di età compresa tra 8 e 19 anni è stato chiesto di compilare due questionari online (Children Eating Attitudes Test - ChEAT età 8-13 anni; Eating Attitudes Test-26-EAT-26 > 13 anni) volti a valutare la presenza di DEBs durante (baseline, primavera 2020) e dopo (follow-up a 8 mesi) il lockdown. Sono stati raccolti anche dati demografici e clinici.

Risultati. Al follow-up il 12.9% (N = 11) dei partecipanti con DM1 ha ottenuto punteggi ChEAT/EAT-26 indicativi della presenza di DEBs, senza peggioramenti rispetto al periodo del lockdown (p= .46). Nel confronto baseline-follow-up non sono emersi cambiamenti significativi nei valori HbA1c (p=.483) e BMI (z score) (p=.832). Esaminando i dati in base all'età, nei partecipanti con età ≤13 anni con e senza DM1 è stata rilevata al follow-up riduzione nell'autocontrollo sull'alimentazione (scala "Oral Control" ChEAT/EAT-26, DM1: p=.005; controlli: p=.01) e, solo nei controlli ≤ 13 anni, diminuzioni nella frequenza di DEBs (frequenza punteggi ChEAT/EAT-26 ≥ 20, p=.004); i partecipanti con DM1 > 13 anni hanno mostrato maggiori comportamenti di dieting (scala "Dieting" ChEAT/EAT-26, p=.037) e minore autocontrollo sull'alimentazione (scala "Oral Control" ChEAT/EAT-26, p=.046) rispetto ai coetanei sani. In generale i partecipanti >13 anni con e senza DM1 hanno ottenuto punteggi più problematici dei partecipanti ≤13 anni.

Conclusioni. L'assenza di variazioni significative e di peggioramenti nei sintomi indicativi di DEBs dal lockdown al follow-up lasciano ipotizzare la presenza di una generale risposta di adattamento alle pressioni e sfide derivanti dalle misure di contenimento della pandemia sia nei partecipanti con DM1 che nei controlli sani. Differenze emerse nel confronto tra partecipanti raggruppati in base all'età suggeriscono che la pandemia sta rappresentando una sfida alla salute psicologica soprattutto per gli adolescenti.

102 - Si può “Valere” di più: un progetto italiano studia i disturbi alimentari negli adolescenti con diabete tipo

1. Dati preliminari

Alda Troncone (1) - Dario Iafusco (1) - Stefano Curto (2) - Alessia Piscopo (2) - Angela Zanfardino (2) - Crescenzo Cascella (2) - Gaetana Affuso (2) - Antonietta Chianese (2) - Liccardo Lera (3) - Giulia Patrizia Bracciolini (3) - Caterina Grosso (3) - Giulia Bertelli (3) - Valentino Cherubini (4) - Elvira Piccinno (5) - Maurizio Delvecchio (5) - Federica Ortolani (5) - Marcella Vendemiale (5) - Alessandra Rutigliano (5) - Clara Zecchino (6) - Stefano Zucchini (7) - Giulio Maltoni (7) - Dorella Scarponi (7) - Lucia Fraternali (7) - Maria Susanna Coccioli (8) - Vito Brugnola (8) - Francesco Gallo (9) - Carlo Ripoli (10) - Maria Rossella Ricciardi (10) - Filomena Pascarella (11) - Arcangelo Perrotti (11) - Anna Golino (11) - Filomena Stamati (12) - Manuela Caruso Nicoletti (13) - Donatella Lo Presti (13) - Annalisa Saggio (13) - Felice Citriniti (14) - Domenico Sperli (15) - Rosaria De Marco (15) - Maria Daniela Borselli (15) - Nicola Lazzaro (16) - Sonia Toni (17) - Verena Balbo (17) - Giuseppe D’Annunzio (18) - Nicola Minuto (18) - Alice Parodi (18) - Mimma Caloiero (19) - Monica Aloe (19) - Maria Corsini (19) - Fortunato Lombardo (20) - Danila Pecoraro (20) - Riccardo Bonfanti (21) - Clara Pozzi (21) - Lorenzo Iughetti (22) - Barbara Predieri (22) - Marisa Pugliese (22) - Ivana Rabbone (23) - Ciro Pignatiello (23) - Alfonso Galderisi (24) - Giacomo Santoro (25) - Fiorella De Berardinis (25) - Brunella Iovane (26) - Silvia Dioni (26) - Maria Carmela Lia (27) - Rita Tutino (27) - Stefano Cianfarani (28) - Riccardo Schiaffini (28) - Ippolita Patrizia Patera (28) - Maria Cristina Matteoli (28) - Chiara Carducci (28) - Irene Rutigliano (29) - Adelaide Franca Minenna (29) - Michela Trada (30) - Davide Tinti (30) - Cinzia Montarulo (30) - Giuliana Cardinale (31) - Sofia de Leo (31) - Claudia Arnaldi (32) - Barbara Longo (32) - Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica “G.Stoppoloni”, Napoli, Italia (1) - Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica “G.Stoppoloni”, Napoli, Italia (2) - A.O.N. SS. Antonio e Biagio, Cesare Arrigo, Struttura Ospedaliera Semplice di Diabetologia Pediatrica, Alessandria, Italia (3) - A.O.U. “Ospedali Riuniti Presidio Salesi”, S.O.D. di Diabetologia Pediatrica, Ancona, Italia (4) - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Unità Operativa Malattie Metaboliche e Genetiche - Sezione Diabetologia, Bari, Italia (5) - Università degli Studi di Bari Aldo Moro, U.O.C. di Pediatria Generale e Specialistica “Bruno Trambusti”, Bari, Italia (6) - A.O.U. di Bologna - Policlinico “S. Orsola Malpighi”, Servizio di Diabetologia Pediatrica - U.O. di Pediatria, Bologna, Italia (7) - U.O. di Pediatria - Ospedale “D. Camberlingo”, Francavilla Fontana - Centro di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Brindisi, Italia (8) - U.O. di Pediatria - Ospedale “A. Perrino”, Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Brindisi, Italia (9) - A.O.U. di Cagliari, U.O. di Diabetologia dell’Età Evolutiva - I Clinica Pediatrica, Cagliari, Italia (10) - A.O. “Sant’Anna e San Sebastiano”, U.O.S. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Caserta, Italia (11) - Ospedale Castrovillari, Diabetologia Pediatrica, U.O.C. di Pediatria, Castrovillari, Italia (12) - A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, presidio “G. Rodolico”, Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Catania, Italia (13) - A.O. Pugliese “Ciaccio”, U.O.C. di Pediatria, Endocrinologia e Diabetologia, Catanzaro, Italia (14) - U. O. di Pediatria Ospedale “Annunziata”, Diabetologia Pediatrica, Cosenza, Italia (15) - Ospedale “S. Giovanni di Dio”, Centro Provinciale di Diabetologia Pediatrica - c/o S.O.C. di Pediatria, Crotone, Italia (16) - A.O.U. “Anna Meyer”, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia Pediatrica, Firenze, Italia (17) - U.O.C. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia - Istituto “Giannina Gaslini”, Centro per il Diabete Mellito in Età Evolutiva, Genova, Italia (18) - Ospedale di Lamezia Terme, Centro di Diabetologia Pediatrica, Lamezia Terme, Italia (19) - A.O.U. Policlinico “G. Martino”, U.O.C. di Pediatria - Dipartimento Materno Infantile, Messina, Italia (20) - Ospedale San Raffaele di Milano, Centro di Diabetologia Pediatrica, Milano, Italia (21) - A.O. U. di Modena, U.O.C. di Pediatria, Modena, Italia (22) - A.O. U. “Maggiore della Carità”, Servizio di Diabetologia Pediatrica, Novara, Italia (23) - Ospedale Universitario di Padova, Diabetologia Pediatrica - Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italia (24) - Ospedale di Paola e Cetraro, U.O. di Pediatria e Ginecologia-Ostetricia - Diabetologia Pediatrica, Paola e Cetraro, Italia (25) - A.O.U. “Margherita Borri Cocconcelli”, Centro di Diabetologia Pediatrica, Parma, Italia (26) - Grande Ospedale Metropolitano B.M.M. di Reggio Calabria, Centro di Diabetologia Pediatrica - U.O.C. di Pediatria, Reggio Calabria, Italia (27) - Ospedale “Bambin Gesù”, U.O. Dipartimentale di Diabetologia, Centro di Riferimento per il Diabete tipo 1, Roma, Italia (28) - IRCCS Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza” Opera di Padre Pio, U.O.C. di Pediatria, San Giovanni Rotondo, Italia (29) - Ospedale Infantile “Regina Margherita”, S.C.D.U. di Diabetologia - Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell’Adolescenza, Torino, Italia (30) - Ospedale “F. Ferrari”, Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica e di Adolescentologia, U.O.C. di Pediatria, Tricase-Casarano, Italia (31) - ASL Viterbo, Servizio di Diabetologia e Endocrinologia Pediatrica, Viterbo, Italia (32)

Obiettivi. Il progetto DiabEaT1 -finanziato dall’Università della Campania “Luigi Vanvitelli” nell’ambito del programma “Valere”- è uno studio su popolazione nazionale che si pone l’obiettivo di valutare la prevalenza di condotte alimentari disturbate (DEBs) in adolescenti con diabete tipo 1 (DM1) e la loro relazione con problematiche emotive e comportamentali.

Metodi. Ai pazienti afferenti ai servizi italiani di diabetologia pediatrica inclusi nel progetto con diagnosi di DM1 da almeno 1 anno, età 13 – 18 anni, senza patologie associate, sono stati somministrati individualmente il Diabetes Eating Problems Survey revised (DEPS-r) per la valutazione di DEBs e lo Youth Self Report (YSR) per la valutazione di problematiche emotivo-comportamentali. I dati demografici, anamnestici e clinico-metabolici sono stati raccolti tramite consultazione delle cartelle cliniche.

Risultati. Hanno aderito allo studio 31 centri di diabetologia pediatrica collocati sul territorio del sud, centro e nord Italia. Dei 387 (186 f) partecipanti reclutati al mese di maggio 2021 (età media: 15.01 ± 1.57; durata malattia: 6.99 ± 3.97, BMI zscore: .43 ±.98, HbA1c: 7.86 ± 1.33) il 27.6% ha riportato punteggi indicativi di

DEBs; il 67.4% ha dichiarato di aver ridotto, il 22.5% di aver omissso, dosi di insulina allo scopo di controllare il peso. Nei partecipanti con DEBs sono state rilevate più problematiche emotive e comportamentali dei partecipanti senza DEBs ($p \leq .0001$, $n2=.099$), soprattutto se di sesso femminile (problemi totali $p=.011$, $n2=.017$), sia in termini di sintomi internalizzanti (ansia/depressione, ritiro, lamentele somatiche) ($p \leq .0001$, $n2= .084$) che esternalizzanti (comportamento aggressivo, condotte trasgressive) ($p \leq .0001$, $n2=.067$), e peggior controllo glicometabolico ($p<.0001$, $n2=.058$).

Conclusioni. La presenza di DEBs, le problematiche emotive e comportamentali associate, nonché il peggior controllo glicemico, sottolineano la necessità di un monitoraggio accurato delle condizioni psicologiche dei giovani con DM1. Il carico psicologico associato alla malattia, le vulnerabilità individuali e associate alla fase evolutiva attraversata richiedono una risposta da parte del team multidisciplinare competente e coerente con le specificità dei bisogni emergenti. I dati riportati sono da considerarsi assolutamente preliminari dal momento che la maggior parte dei centri che hanno aderito allo studio, per motivi legati al COVID, hanno da poco avviato il reclutamento.

DM – NON AUTOIMMUNE

5 - Sindrome di Liang-Wang e diabete neonatale

Chiara MAMELI (1) - GIULIA MARIA SMYLIÉ (1) - AGNESE PETITTI (1) - LUIGINA SPACCINI (2) - PAOLA AZZURRA MARIA LA VERDE (3) - MADDALENA MACEDONI (1) - VALERIA CALCATERRA (4) - FRANCESCA CHIARA REDAELLI (1) - ALICE BOLCHINI (1) - GIANLUCA LISTA (3) - GIAN VINCENZO ZUCCOTTI (1) - ASST-FBF-SACCO, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, Milano, MILANO, Italia (1) - ASST-FBF-SACCO, Servizio di Genetica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano, MILANO, Italia (2) - ASST-FBF-SACCO.IT, U.O. Neonatologia e Patologia Neonatale Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, Milano, MILANO, Italia (3) - ASST-FBF-SACCO, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano- Università degli Studi di Pavia, MILANO, Italia (4)

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia

F.A è nata a 35 + 5 SG, AGA, Apgar 8-8. La gravidanza è stata caratterizzata da riscontro alla 31 sg di polidramnios, sovradistensione gastrica, idronefrosi bilaterale, dilatazione delle anse intestinali, ipertrofia clitoridea e macroftalmia bilaterale. Alla nascita sono state confermate le anomalie descritte in epoca prenatale con l'associazione di microcefalia, ipertelorismo, malrotazione intestinale completa e membrana antrale prepilorica, seno urogenitale unico e ampio dotto arterioso pervio con ipertensione polmonare ed ha necessitato di ventilazione invasiva. Il quadro neurologico è stato caratterizzato da ipertono, ipereccitabilità, motilità spontanea iporappresentata ed attività di ridotta ampiezza ed organizzazione all'EEG con RMN encefalo che ha mostrato un ampliamento degli spazi liquorali fronto-insulari bilaterali. Nei primi giorni di vita FA ha mostrato iperglicemia persistente con diagnosi di diabete neonatale.

Ipotesi diagnostiche: Sulla base delle caratteristiche cliniche è stato posto il sospetto di Sindrome di Liang-Wang.

Indagini di I e II livello: Cariotipo 46 XX. C-peptide 0.72 ng/ml. L'analisi del gene KCNMA1 ha evidenziato la variante c.1123G>A in eterozigosi. La variante a livello proteico determina il cambio amminoacidico p.Gly375Arg.

Diagnosi ed eventuale terapia

E' stato posizionato monitoraggio glicemico in continuo e iniziata terapia insulinica ev. Il controllo glucidico è stato reso particolarmente difficoltoso per la necessità della bambina di sottoporsi a 3 interventi chirurgici di correzione della cardiopatia e della malformazioni intestinale e da una sepsi E.Coli. In seguito all'ultimo intervento di chirurgia addominale è insorta una sepsi da Serratia che ha portato all'exitus a 3 mesi di vita. LIWAS è descritta per la prima volta nel 2019, causata da varianti patogenetiche in eterozigosi del gene KCNMA1 codificante il canale del potassio BK. Sono implicate varie mutazioni loss of function fra cui p.Gly375Arg. Attualmente sono stati descritti 3 casi con la medesima mutazione con fenotipo caratterizzato da ritardo psicomotorio, disabilità intellettiva, ipotonia assiale grave, epilessia, malrotazione intestinale, dotto arterioso pervio, ipertrofia clitoridea. 1/3 soggetti fino ad ora descritti è risultato affetto da diabete neonatale. FA è il secondo caso al mondo con diabete neonatale ed ha avuto la prognosi peggior con exitus avvenuto precocemente.

8 - Disordini del metabolismo glicemia-insulina in bambini con sindrome infiammatoria multisistemica correlata a SARS-CoV-2

Valeria Calcaterra (1) - Claudia Viggiano (2) - Rossella Lamberti (2) - Chiara Mameli (2) - Roberta Grazi (2) - Virginia Rossi (2) - Paola Baldassarre (2) - Valeria Tranfaglia (2) - Gianvincenzo Zuccotti (2) - Univesità degli Studi di Pavia, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi Milano, Pavia/Milano, Italia (1) - Univesità degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi Milano, Milano, Italia (2)

Introduzione: è stata riportata un'associazione tra la compromissione del metabolismo glicemico e la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Nei bambini è stata descritta una sindrome infiammatoria multisistemica grave (MIS-C) correlata all'infezione da SARS-CoV-2. In condizioni critiche, l'iperglicemia è una complicanza comune anche nei bambini non diabetici. Abbiamo valutato l'impatto della MIS-C sulle variazioni glicemiche nei pazienti pediatrici.

Metodi: è stata selezionata una popolazione di 30 bambini e adolescenti (10.04 ± 4.33 ;) affetti da MIS-C (come definito secondo la classificazione del Center of Diseases Control and Prevention). Sono state eseguite valutazioni cliniche e laboratoristiche, inclusi gli indici di insulino-resistenza (IR) quali Homeostasis model assessment for insulin resistance, (HOMA-IR) e Triglyceride and Glucose index (TyG-index). I pazienti sono stati anche sottoposti a un monitoraggio continuo della glicemia a scansione intermittente (isCGM).

Risultati: tutti i pazienti reclutati erano normopeso. L'indice HOMA-IR è stato calcolato in 18 pazienti (60%), di cui 17 (94%) hanno rivelato un valore HOMA-IR patologico. L'indice TyG è stato calcolato in tutti i pazienti e in tutti i casi sono stati rilevati valori patologici. In 15 pazienti i dati isCGM sono stati registrati per una media di 9 giorni (± 3 giorni). In totale, la glicemia media è stata di 105 mg/dl (± 16 mg/dl). In media il TIR era pari al 93,76% e quasi il 10% dei valori di glicemia si trovavano nell'intervallo 141-180 mg/dl; fluttuazioni glicemiche oltre la soglia di iperglicemia pari a 180 mg/dl sono state rilevate in 4 pazienti.

Conclusioni: sono state rilevate IR e le fluttuazioni glicemiche in pazienti pediatrici affetti da MIS-C. Un monitoraggio regolare della glicemia può essere utile per prevenire squilibri metabolici e migliorare l' outcome.

71 - Caso clinico: Chetoacidosi diabetica in un bambino obeso con diabete tipo 2

Caterina De Simone (1) - Carmen Langella (1) - Francesca Di Candia (1) - Mariateresa Greco (1) - Francesco Maria Rosanio (1) - Enza Mozzillo (1) - Adriana Franzese (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (1)

PRESENTAZIONE CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA: A.C. è un bambino di 10 anni, prepubere, obeso (BMI 42 kg/m²), che giunge alla nostra osservazione per progressivo scadimento delle condizioni generali, disidratazione di grado lieve-moderato, cefalea, tachipnea, respiro di Kussmaul e acanthosis nigricans al collo, ascelle ed inguine. Il ragazzino era stato precedentemente seguito dalla nostra struttura per obesità ed insulino-resistenza, con drop out al follow up. In anamnesi: familiarità per diabete mellito tipo 2 (DT2), ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e obesità (padre operato di chirurgia bariatrica); riferita comparsa, nell'ultima settimana, di enuresi notturna e cefalea.

IPOSTESI DIAGNOSTICA: esordio di diabete mellito.

INDAGINI DI I E II LIVELLO: Glicemia 428 mg/dl (23.7 mmol/L); Hb1Ac 15.9 %, (150 mmol/mol); pH 7.09, HCO 9.4 mmol/L, BE -21.2; chetonemia 2.1 mmol/L. Insulinemia 36 mcU/ml; Peptide C 4.7 ng/ml. Autoanticorpi anti GAD, IA2, IAA, Zn-T8 negativi.

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA: Le indagini di primo livello erano indicative di chetoacidosi diabetica (DKA), per la quale è stato iniziato trattamento infusivo secondo linee guida SIEDP [1]. Dopo risoluzione della DKA è stata iniziata terapia insulinica sottocute (0.9 UI/Kg). Data la negatività degli autoanticorpi, la storia familiare di diabete, i livelli di peptide C e la presenza di acanthosis nigricans, veniva posta diagnosi di DT2 [2]. Iniziava programma nutrizionale e di implementazione dello stile di vita con aggiunta alla terapia insulinica di metformina (1000 mg/die).

DISCUSSIONE: La DKA è un'emergenza metabolica che può caratterizzare l'esordio del diabete tipo 1. È raro che i pazienti con DT2, presentino all'esordio DKA. Ancor più rara è l'insorgenza in età pre-puberale del DT2, sono stati descritti solo pochi casi recenti in letteratura [3], favoriti dall'alta prevalenza di obesità.

REFERENZE:

1. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica. Acta Biomed. Gennaio 2015;86(1) ISSN 0392-4203
2. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, June 2017; 102(6)1826–1834.
3. Hyperglycaemic hyperosmolar state in an obese prepubertal girl with type 2 diabetes: case report and critical approach to diagnosis and therapy. Ital J Pediatr. 2021;47(1):38

79 - Mody: una nuova mutazione?

Daniele Spiri (1) - Patrizia Cristiana Macellaro (1) - Roberta Agistri (1) - Benedetta Boldrighini (1) - Elena Ceriani (1) - Silvia Chiapedi (1) - Francesca Macchi (1) - Laura Maria Pogliani (1) - ASST Ovest Milanese, Ospedale di Legnano, Legnano, Italia (1)

CASO CLINICO: MODY: UNA NUOVA MUTAZIONE?

A. giunge alla nostra attenzione per riscontro occasionale dall'età di 12 anni di valori glicemici a digiuno ai limiti superiori di norma (110mg/dl), confermati ai successivi controlli. All'OGTT (2017): glicemie a 0' - 60' - 120' rispettivamente di 108mg/dl - 162mg/dl - 151mg/dl (IGT); HbA1c 42mmol/mol. Ripetuto nel 2018: 115mg/dl - 145mg/dl - 138mg/dl (IGT); HbA1c 41mmol/mol. In anamnesi familiare: madre deceduta per IMA a 46aa, affetta da ipercolesterolemia e con storia di poliabortività; padre con IMA a 46 anni, affetto da ipercolesterolemia in terapia farmacologica. Non storia di iperglicemia nei genitori; nonna paterna, normopeso, con diagnosi di diabete mellito all'età di 31 anni (esordito come diabete gestazionale) in trattamento con ipoglicemizzanti orali. A. è nato a 34sg con un peso di 1700gr (-1,39SDS); in anamnesi patologica remota si segnala unicamente episodio di pericardite all'età di 2 anni. All'obiettività clinica (maschio, 17 anni e 4 mesi): peso 61,200kg (25° centile), altezza 169cm (10-25° centile), BMI 21,4, PA 125/62mmHg; obiettività clinica nella norma, tiroide non palpabile, pubere. Le indagini eseguite hanno documentato lieve ipercolesterolemia (col tot 199mg/dl con LDL 142mg/dl) in assenza di note steatosiche a carico del fegato. All'OGTT di controllo (2019), eseguito senza restrizioni dietetiche specifiche, glicemie a 0' - 60' - 120' rispettivamente di 106mg/dl - 121mg/dl - 104mg/dl (IFG); HbA1c 40mmol/mol. Normale riserva pancreatica (c-peptide 2,2ng/ml) e negatività degli anticorpi diabete-correlati. Collateralmente riscontro di positività degli anticorpi tiroide-correlati, in eutiroidismo e con reperti ecografici di normalità. Al 7-if score: 7. Nel sospetto di Mody2, è stato eseguito sequenziamento NGS con riscontro della seguente variante genomica a significato clinico incerto/sconosciuto e non riportata nei database di popolazione generale:

Gene	Crom.	posizione	HGVSc	HGVSp	zigosità
GCK	7	44191977	NM_00162.3:c.256G>A	NP_000153.1:p.Val86Met	eterozigote

c.256G>A nel gene GCK provoca la sostituzione aminoacidica p.Val86Met

A. presenta un quadro di IGT/IFG apparentemente a carattere non evolutivo. La natura causativa della variante genomica individuata è in corso di valutazione da parte del *panel*. In considerazione della significativa familiarità per patologia cardiovascolare in giovane età e ipercolesterolemia ad A. è stata raccomandata l'adesione ad un regime alimentare a basso contenuto lipidico e a basso indice glicemico.

96 - "CASO CLINICO: eterotopia gastrica e atresia ileale, nuovi fenotipi del MODY 5?"

Maddalena Macedoni (1) - Luisa Lonoce (1) - Luciano Maestri (2) - Luigina Spaccini (3) - Chiara Mameli (1) - Valeria Calcaterra (1) - Cecilia Mantegazza (1) - Francesca Chiara Redaelli (1) - Agnese Petitti (1) - Gian Vincenzo Zuccotti (1) - Gloria Pelizzo (2) - ASST Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Università degli Studi di Milano, U.O. di Pediatria, Milano, Italia (1) - ASST Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Università degli Studi di Milano, U.O. di Chirurgia Pediatrica, Milano, Italia (2) - ASST Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Servizio di Genetica, Milano, Italia (3)

"CASO CLINICO: eterotopia gastrica e atresia ileale, nuovi fenotipi del MODY 5?"

Presentazione del caso, storia clinica e sintomatologia

G.M. giunge in PS a 9 anni per dolore addominale ricorrente. Agli esami ematici glicemia 316mg/dl, glicosuria e chetonuria. Non acidosi. HbA1c 7.2%. Nel sospetto di diabete tipo 1 (DMT1), avvalorato successivamente dallo screening anticorpale positivo e dalla genetica predisponente, è stata impostata terapia insulinica sc.

In anamnesi: intervento di correzione di atresia ileale tipo IIIA alla nascita, malformazione capillare del volto destro coinvolgente la corioide dell'occhio destro senza lesioni leptomeninge (come da forma frustra di Sindrome di Sturge Weber) e rene policistico.

Dato il persistere del dolore addominale con SOF positivi eseguito nuovo ricovero durante il quale G.M. ha presentato una enterorragia con anemizzazione acuta. Alla TAC addome estesa area (10 cm) del piccolo intestino a contenuto liquido e caratterizzata da vasi ipertrofici. EGDS e colonscopia negative. Si è proceduto a resezione intestinale laparo-assistita del tratto interessato con reperto istologico di eterotopia di mucosa gastrica.

Alla entero-RMN assenza di parte della coda e del corpo del pancreas e presenza di abbozzo uterino con ovaie di piccole dimensioni.

Ipotesi diagnostiche

Sospetto MODY 5, sindrome di Mitchell-Riley, sindrome di Sturge Weber.

Indagini di I e II livello

Gli esami genetici su sangue periferico hanno confermato un MODY5 con mutazione del gene HNF1B (variante patogenetica N99Kfs* di origine materna, non descritta prima in letteratura). Esclusa mutazione del gene RFX6 causativa di sindrome di Mitchell-Riley. Dal campione bioptico cutaneo della lesione vascolare al volto, riscontro di variante somatica in eterozigosi a mosaico del 4% del gene GNAQ:R183Q (assente nel sangue periferico e nel campione intestinale). Per la persistenza di SOF positivi, eseguita scintigrafia con Tc che ha posto il sospetto di residuo di malattia, confermato con videocapsula endoscopica. Intrapreso un secondo intervento di resezione intestinale, con controllo endoscopico intraoperatorio della completezza della resezione.

Diagnosi ed eventuale terapia

In letteratura non sono descritti casi di mutazione HNF1B associati ad atresia intestinale ed eterotopia della mucosa gastrica, descritte invece nella Sindrome di Mitchell-Riley.

Il follow-up richiede una presa in carico multidisciplinare per garantire il controllo glico-metabolico, un accrescimento staturo-ponderale e puberale adeguati, nonché terapie idonee se deficit da malassorbimento.

154 - CASO CLINICO: Chetoacidosi, obesità, iperinsulinemia, poliuria e insufficienza renale in paziente con nefronoftisi da mutazione NPHP4

Caterina Grosso (1) - Enrica Bertelli (1) - Giulia Bracciolini (1) - Riccardo Lera (1) - Giovanni Pieri (1) - Ilaria Possenti (1) - Barbara Roviglione (1) - Pierangela Castorina (2) - Lorella Cattaneo (1) - Elena Boralì (1) - Silvia Magrassi (1) - Cristina Ferrari (1) - Andrea Secco (1) - Enrico Felici (1) - SC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia (1) - UO Audiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano and Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia (2)

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia

Ragazzo di 17 anni e 3/12 ricoverato a luglio 2020 per poliuria (5L/24h), polidipsia, cefalea, astenia, calo ponderale di 10 kg in 15 giorni, iperglicemia, acidosi metabolica (pH 7.22, HCO₃⁻ 13.3mEq/l, glicemia 902mg/dl, chetonemia 3.2mmol/l). Peso 113kg, statura 167.4cm, BMI 40.33kg/m², PA140/ 95mmHg. Da novembre 2018 accertamenti in diabetologia pediatrica per obesità (BMI 42.2kg/m²), sospetto DMT2 (OGTT: t0' glicemia 115 mg/dl insulina 35.2mcU/ml , t120' glicemia 224 mg/dl, insulina 125mcU/ml, HOMA-IR 10), insufficienza renale con proteinuria mista, prevalentemente tubulare (sCr 1.8mg/dl, beta2/uCr 207, uPr/uCr 1,3), cisti terzo medio rene sinistro 11 mm. Follow-up interrotto dalla famiglia fino al ricovero.

Anamnesi familiare: Padre DMT2, proteinuria, ipoacusia. Nonno paterno DMT2, ipoacusia. Madre DMT2.

Ipotesi diagnostiche

Chetoacidosi in DMT1, DMT2 o MODY5

Sindrome di Alstrom

Altre cause di insufficienza renale (es. nefronoftisi).

Indagini di I e II livello

Esami all'ingresso:

- Na⁺ 143mEq/l, K⁺ 3.1mEq/l, urea 93mg/dl, creatinina 3.3mg/dl, transaminasi nella norma
- uPr/uCr 1, beta2microglobulina urine/uCr 1100
- Colesterolo totale 153mg/dl, trigliceridi 337mg/dl
- C peptide 2.81ng/ml, HbA1c 18.1%
- 25OHvitaminaD 11.5ng/ml, PTH 98pg/ml

HLA e autoimmunità:

- HLA DRB1 negativo
- GAD, IA2, IAA, Znt8: negativi
- C3, C4, anti dsDNA, ANA, ENA, ANCA negativi

Esami strumentali:

- Ecografia addome: steatosi epatica, loggia pancreatica non valutabile, cisti terzo medio rene sinistro e terzo superiore rene destro con diametri rispettivamente di 1.6 e 1.3 cm, parenchima ad ecostruttura e spessore regolare.
- Ecocardiografia nella norma
- Audiometria suggestiva di ipoacusia neurosensoriale
- Visita oculistica + fundus: riduzione del visus, tomografia retinica nella norma

Indagini genetiche:

- HNF1beta: negativa
- Nefronoftisi: mutazione a significato clinico patogenetico c.2611+1G>A in omozigosi nel gene NPHP4

Diagnosi ed eventuale terapia

- All'ingresso diagnosi di chetoacidosi diabetica ed insufficienza renale acuta in paziente con insufficienza renale cronica. Idratazione ed insulinnizzazione ev secondo protocollo SIEDP 2015, successiva insulinnizzazione sottocutanea basal bolus con flash glucose monitoring, progressiva sospensione della basale e riduzione del fabbisogno insulinico ai pasti.
- Dieta ipocalorica ipoproteica, introito di liquidi almeno 3.5 litri/die, integrazione con colecalciferolo 1000 UI/die, NaHCO₃ 1500 mg/die
- Insufficienza renale progressiva in quadro di nefronoftisi.

155 - CASO CLINICO: UN CASO DI DIABETE DA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE DEL RECETTORE DELL'INSULINA

Valentina Mancioffi (1) - Elena Fornari (1) - Marco Marigliano (1) - Anita Morandi (1) - Giovanna Contreas (1) - Alberto Sabbion (1) - Claudia Piona (1) - Claudio Maffei (1) - Pediatria B, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica/Università e AOUI di Verona, Verona, Italia (1)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Paziente di 15 anni giunto alla nostra attenzione per esordio di Diabete. Anamnesi familiare positiva per diabete di tipo 2 (DMT2) di primo e secondo grado. Familiarità paterna per ipercolesterolemia e patologia cardiovascolare precoce (IMA all'età di 43 anni). Non familiarità per patologie autoimmuni. Anamnesi fisiologica e remota muta. A seguito di comparsa di episodi pre-sincopali associati a vertigine e addominalgia, effettuato accesso in Pronto Soccorso con riscontro di glicemia pari a 260 mg/dL in assenza di chetoacidosi (pH 7.39 all'emogaz venoso) ed HbA1c pari a 11%. Non riferiti polidipsia/poliuria, né calo ponderale. All'esame obiettivo quadro di lieve eccesso ponderale (BMI 23.6 kg/m², +0.65 DS) con distribuzione centripeta dell'adipe, circonferenza vita 96 cm, pressione arteriosa 131/70 mmHg (sistolica >95° percentile). Il paziente veniva posto in terapia insulinica sottocute (0.5 unità/kg) con progressiva normalizzazione delle glicemie.

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Diabete di tipo I, II, Mody o altre forme?

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami ematici evidenziavano negatività degli autoanticorpi per diabete di tipo 1 (anti ZNT8, anti GAD, anti IA2, anti Insulina) e HLA non predisponente, con c-peptide pari a 0.55 nmol/l (v.n. 0.25-1.25), portando ad escludere la diagnosi di diabete di tipo 1. Contestualmente riscontro di ipercolesterolemia LDL (145 mg/dl) per cui sono state fornite indicazioni nutrizionali mirate e supplementazione con steroli vegetali + glucamannano. L'indagine genetica eseguita per sospetta ipercolesterolemia familiare mostrava una variante patogenetica in eterozigosi, ad eredità paterna, nel gene LIPA (Lipasi A), possibile causa di alterato assetto lipidico. Visti i valori pressori persistentemente ai limiti superiori, eseguiti Holter pressorio (conferma di ipertensione) ed indagini per escludere cause secondarie (negative) ed avviata terapia con Ramipril 2.5 mg/die.

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

In considerazione della negatività anticorpale, del basso fabbisogno insulinico (ridotto a 0.3 U/kg) e miglioramento del controllo glicometabolico (ultima HbA1c pari a 6.8%), ha avviato terapia con Metformina e gradualmente sospeso terapia insulinica. Data l'importante familiarità per DMT2 e sindrome metabolica eseguite ulteriori indagini genetiche che hanno evidenziato mutazione in eterozigosi del gene del recettore dell'insulina (c.1483+5G>A) a trasmissione materna.

Tale mutazione, non riportata come causativa di diabete monogenico, provocherebbe la perdita del sito di splicing canonico ed è verosimilmente responsabile dell'iperglicemia osservata nel paziente.

173 - DESCRIZIONE DEL PRIMO CASO DI DIABETE NEONATALE IN SARDEGNA

CARLO RIPOLI (1) - MARIA ROSSELLA RICCIARDI (1) - MARIA ROSARIA ANGELO (1) - DANIELA RIPOLI (2) - FABRIZIO BARBETTI (3) - ARNAS G. BROTZU, OSPEDALE MICROCITEMICO - DIPARTIMENTO PEDIATRICO E DELLE MICROCITEMIE, CAGLIARI, Italia (1) - UNIVERSITA' DI CAGLIARI, FACOLTA' DI BIOLOGIA E FARMACIA, CAGLIARI, Italia (2) - UNIVERSITA' DI ROMA TOR VERGATA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA, ROMA, Italia (3)

IN SARDEGNA

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia: La bambina giunge alla nostra osservazione all'età di 3 mesi viene per la comparsa di difficoltà respiratoria ingravescente associata a episodi di apnea e cianosi periorale e quindi immediatamente ricoverata per chetoacidosi diabetica severa.

Anamnesi familiare: nonna materna affetta da sclerosi multipla. Genitori, non consanguinei, non patologie in atto.

Decorso della gravidanza fisiologico, parto eutocico a termine. Peso alla nascita kg. 3.170, lunghezza cm. 50. Periodo neonatale senza problemi ma dal secondo mese di vita crescita ponderale rallentata.

L'esame obiettivo al ricovero mostrava grave disidratazione con respiro di Kussmaul. Non note dismorfiche. Peso Kg. 4.5, calo di circa del 10%, lunghezza cm. 60.

Esami urgenti:

pH 6.93
HCO₃⁻ 4,8 mmol/L
Na 143,5 mmol/L
K. 5,04 mmol/L
CL 106 mmol/L
Glicemia 670 mg/dL
Betaidrossibutirrato 5,5 mmol/L
Azotemia e creatinina nella norma

E' stato attuato protocollo di trattamento della chetoacidosi diabetica con rapido miglioramento della chetonemia e dell'acidosi. Dopo 36 ore è stata avviata terapia insulinica sottocutanea con microinfusore (SAP+PLGS) e la bambina ha ripreso alimentazione con latte artificiale.

Ipotesi diagnostiche: considerata l'età della piccola l'ipotesi immediata è stata di diabete neonatale su base genetica ma la positività degli ICA ha posto il dubbio di una forma precoce di diabete autoimmune.

Indagini di I e II livello:

HbA1c 11,6%
C-peptide 0,1 ng/mL

Autoanticorpi: GADA e IA2 negativi; ICA presenti

HLA non predisponente al diabete tipo 1: DRB1*08/ DQB1*04 DRB1*11/ DQB1*030

Indagini genetiche per diabete neonatale: variante c.601C>T in eterozigosi del gene KCNJ11. La variante missenso, insorta de novo, nel 90% dei casi descritti in letteratura si associa a risposta al trattamento con glibenclamide. Gli ICA ripetuti all'età di 6 mesi sono risultati negativi.

Diagnosi ed eventuale terapia: diabete neonatale permanente da mutazione di KCNJ11 codificante per KIR6.2. Durante il trattamento si sono presentate notevoli difficoltà per la gestione delle cannule. Con la quantità di riempimento stabilità dall'azienda produttrice (0,6U) subito dopo la sostituzione della cannula si verificavano costanti e severe ipoglicemie per cui si è adottato un riempimento ridotto. Altra difficoltà gestionale è stata rappresentata dalla patologica paura delle ipoglicemie dei genitori. Tutto ciò non ha consentito il raggiungimento di un buon compenso metabolico che tuttora non è ottimale (HbA1c 9,0%). Attualmente la bambina ha otto mesi, ha un ottimo accrescimento e inizierà a breve la terapia con glibenclamide orale e la prova di divezzamento dall'insulina.

203 - Caso Clinico: Diabete Neonatale...che ritorna

Arturo Biasco (1) - Tiziana Timpanaro (1) - Riccardo Schiaffini (2) - Fabrizio Barbetti (3) - Donatella Lo Presti (1) - AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA, POLICLINICO DI CATANIA CRR DIABETOLOGIA PEDIATRICA, CATANIA, Italia (1) - ospedale bambino gesu, Roma, Roma, Italia (2) - Ospedale Bambino Gesù, Roma, Roma, Italia (3)

Descriviamo il caso di Miranda, affetta da diabete neonatale transitorio in relapse. Miranda è nata in Messico nel luglio 2010 alla 37° settimana + 5 di gestazione, col peso di 1600 g e L 43 cm, da madre messicana e padre italiano. A 12 ore di vita rilievo di iperglicemia (valori > 200 mg/dl) in assenza di chetoacidosi; la glicemia nel corso della seconda giornata di vita giunge a valori di 718 mg/dl inducendo a trattamento insulinico inizialmente i.v. per la durata di 4 giorni, quindi s.c. (glargine bis in die). All'età di 3 mesi giunge in Italia in carico al nostro C.R.R. diabetologia pediatrica di Catania ove viene deciso shift a CSII mai avvenuto per remissione totale dopo 20 giorni di follow up. Col supporto e la consulenza del Centro diabete monogenico del Bambin Gesù di Roma viene posta diagnosi genetica di duplicazione 6q24 con difetto di metilazione. Da allora la piccola è stata monitorata presso il nostro C.R.R. inizialmente ogni sei mesi quindi annualmente con indicazione ai genitori di valutare frequentemente le urine per escludere glicosuria. Nel febbraio 2016 comparsa di glicosuria, viene eseguito OGTT che risulta nei limiti della norma con lieve deficit di secrezione insulinica, C-peptide 0,85 ng/ml ed HbA1c pari a 6,5%. Si intensifica monitoraggio clinico e di laboratorio. La situazione rimane stabile fino al luglio 2018 epoca in cui Miranda presenta i primi segni di sviluppo puberale e si ripete OGTT che dimostra valori a 120' > 200 mg/dl con HbA1c 6,1%. Inizia monitoraggio glicemico con sensore ibrido, dallo scarico dati non emerge necessità di terapia fino a tutto il 2019. A causa del diradarsi delle visite per la pandemia Covid 19, rivediamo tardivamente Miranda nel luglio 2020 all'età di 10,1 anni perché la madre ha notato un peggioramento delle glicemie dopo pasto. Dagli esami emerge HbA1c 7,4% si prescrive sensore glicemico e dopo breve monitoraggio si introduce in terapia glargine (0,2 U/kg) poi shiftata presso il bambin Gesù a Metformina 500 (1 cpr X 3). La ragazza presenta attualmente ottimale compenso glicemico con TIR > 90% in assenza di ipoglicemie.

255 - CASO CLINICO: Un caso di Diabete Mellito di Tipo 2 in paziente portatrice di traslocazione cromosomica t (3;13)

Milena Catenaro (1) - Massimiliano Raso (1) - Chiara Palka (2) - Francesco Chiarelli (1) - Angela Annunziata D'Arcangelo (1) - Stefano Tumini (3) - Clinica Pediatrica, Università degli studi G.D'Annunzio, Chieti, Italia (1) - UOC di Genetica Medica, Ospedale SS Annunziata, Chieti, Italia (2) - UOSD servizio regionale di diabetologia pediatrica e prevenzione delle malattie cardio metaboliche, Ospedale SS. Annunziata, Chieti, Italia (3)

Ragazza di 13 anni, romena. Nata a termine da gravidanza normo-decorsa, parametri auxologici alla nascita nella norma. Genitori non consanguinei. Periodo neonatale: meningocele lombo-sacrale trattato chirurgicamente. A 7 mesi intervento per DIA e DIV. Nell'infanzia evidenza di statura ai centili inferiori e diagnosi di disabilità intellettiva grave.

All'età di 3 anni diagnosi di traslocazione sbilanciata tra i cromosomi 3 e 13 [cariotipo 46, XX, der (13) t (3;13) (q26.2;q31)]. Cariotipo dei genitori nella norma.

Anamnesi patologica recente: cura cortisonica di 3 settimane per paralisi di Bell.

La ragazza giunge alla nostra osservazione per iperglicemia (673 mg/dL), calo ponderale, poliuria e polidipsia. Eseguito esame urine con riscontro di glicosuria e chetonuria.

EGA in compenso metabolico, insulina e C-peptide ai limiti inferiori, emoglobina glicata 9.6 %, anticorpi anti GAD, anti IA2 e anti ICA negativi. Si pone diagnosi di Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) e, date le caratteristiche cliniche e l'anamnesi, si sospetta eziologia genetica.

Il test Chromosomal Microarray Analysis evidenzia la presenza di una duplicazione della parte terminale del braccio lungo di un cromosoma 3, comprendente le bande q26.32q29 e di una delezione della parte terminale del braccio lungo di un cromosoma 13, comprendente la banda q34. Tale delezione coinvolge diversi geni tra cui il gene *OMIM PROZ*, che codifica per la proteina Z (*PROZ*). Il gene *IRS2*, localizzato in posizione 13q34 ed implicato nel DM Early Onset, risultava risparmiato dalla delezione. Recentemente Bae e coll hanno riportato in letteratura l'associazione tra la riduzione dei livelli ematici di *PROZ* e la condizione di prediabete/DMT2. In particolare, sembra esserci un rapporto di proporzionalità inversa tra i valori di *PROZ* e di glicemia a digiuno/emoglobina glicata. Pertanto, *PROZ* potrebbe rappresentare un potenziale biomarker per la diagnosi precoce di alterazioni del metabolismo del glucosio. Non è ancora chiara la relazione biochimica sottostante e la nostra paziente sarebbe la prima descritta in età pediatrica. È ragionevole pensare che la terapia cortisonica abbia favorito la comparsa precoce del DMT2.

Questo case report fornisce informazioni a supporto dei dati attualmente presenti in letteratura che sostengono un'associazione tra ridotti valori di *PROZ* e prediabete/DMT2.

268 - Un caso di diabete neonatale permanente secondario ad una mutazione Kir6.2 non responsivo alla terapia con sulfaniluree

Novella Rapini (1) - Conor McClenaghan (2) - Domenico Umberto De Rose (3) - Jian Gao (2) - Jacob Roeglin (2) - Carla Bizzarri (4) - Eloisa Tiberi (3) - Mafalda Mucciolo (5) - Riccardo Schiaffini (1) - Annalisa Deodati (1) - Alessandro Perri (3) - Giovanni Vento (3) - Fabrizio Barbetti (1) - Colin G Nichols (2) - Stefano Cianfarani (1) - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' ROMA, UO DIABETOLOGIA E PATOLOGIA DELL'ACCRESIMENTO, Roma, Italia (1) - Center for the Investigation of Membrane Excitability Diseases, and 2Department of Cell Biology and Physiology,, Washington University School of Medicine, St. Louis, Stati Uniti D' America (2) - Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS - Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italia (3) - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' ROMA, UO ENDOCRINOLOGIA, Roma, Italia (4) - 5Genetics and Rare Disease Research Division, Bambino Gesù Pediatric Hospital, Roma, Italia (5)

Un caso di diabete neonatale permanente secondario ad una mutazione Kir6.2 non responsivo alla terapia con sulfaniluree

Storia clinica

CR, nato con parto cesareo per presentazione podalica a 39+6 settimane di età gestazionale. Peso alla nascita 2,445 g (SGA); non dismorfismi. Alla nascita: rianimazione cardiopolmonare e intubazione con assistenza respiratoria in ventilazione meccanica (apgar 2 a 1'). In quinta giornata di vita riscontro di iperglicemia (no chetonuria e acidosi) con valori medi al CGM di 350 mg/dl, per cui veniva avviata terapia insulinica in infusione continua (0.5-1 U/kg/die). C-peptide 0,099 nmol/L, negativo il dosaggio degli anticorpi specifici per DM1. Eseguita RM encefalo che mostrava una minima iperintensità bilaterale in regione talamica probabilmente secondaria all'asfissia perinatale.

Ipotesi diagnostica

Diabete neonatale permanente

Diabete neonatale transitorio

Indagini

L'indagine genetica mediante pannello dedicato al diabete neonatale evidenziava la presenza della variante c.988T>C [p.Tyr330His] del gene KCNJ11, che è stata considerata patogenetica in base ai criteri ACMG.

Diagnosi e terapia

A 48 giorni di vita è stato intrapreso il tentativo di svezzamento dall'insulina con glibenclamide, al dosaggio iniziale di 0,3 mg/kg/die. La dose di glibenclamide veniva progressivamente incrementata fino al dosaggio di 1,5 mg/kg/die mantenendo invariata l'infusione di insulina, senza però evidenziare miglioramento del profilo glicemico. A due mesi di vita veniva iniziata terapia insulinica sottocute con Levemir 2U ogni 12 ore. Fruttosamina pari a 330 mcmmol/l (v.r. 205-285).

A quattro mesi di vita, in considerazione del mancato miglioramento del profilo glicemico, veniva sospesa terapia con glibenclamide. A 10 mesi di vita è stata iniziata terapia insulinica mediante microinfusore utilizzando il sistema MiniMed® 640G, con graduale miglioramento del profilo glicemico e del valore di HbA1c. A 25 mesi di vita è stata effettuata valutazione neurocognitiva (scala di Griffiths) che ha evidenziato un ritardo lieve dello sviluppo psicomotorio (i-DEND; QS:58).

Lo studio funzionale in vitro ha stabilito che la variante è una "gain-of-function" con grave riduzione dell'inibizione mediata dall'ATP e mancata risposta alle sulfaniluree. Rimane da stabilire se il ritardo dello sviluppo motorio-cognitivo sia da attribuirsi integralmente alla variante Tyr330His o possa aver concorso la sofferenza perinatale descritta nel paziente.

DM1 - AUTOIMMUNE

9 - "CoVidentary": un programma di allenamento online per ridurre i comportamenti sedentari nei bambini con diabete di tipo 1 durante la pandemia causata da COVID-19.

Vittoria Carnevale Pellino (1) - Matteo Vandoni (1) - Chiara Mameli (2) - Gianluca Tornese (3) - Maddalena Macedoni (2) - Francesca Redaelli (2) - Antonietta Chianese (4) - Crescenzo Cascella (4) - Rossella Lamberti (2) - Claudia Viggiano (2) - Gianvincenzo Zuccotti (2) - Valeria Calcaterra (5) - Università di Pavia, Laboratorio di Attività Motoria Adattata, Dipartimento di Salute Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Pavia, Italia (1) - Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Milano, Italia (2) - IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo, Trieste, Italia (3) - Centro regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Dipartimento di Pediatria e Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia (4) - Università di Pavia, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Pavia, Italia (5)

Introduzione: le restrizioni imposte dal governo italiano con l'immissione delle "zone colore" durante la pandemia COVID-19 hanno modificato la quotidianità dei bambini, limitando le interazioni sociali e l'opportunità di esercizio. L'attività fisica (AF) è cruciale nella gestione del diabete di tipo 1 (DT1). È stato valutato il livello di AF e le variazioni nel controllo glicemico nei bambini affetti da DT1 prima e durante le restrizioni. È stato inoltre proposto un programma di training online supportato da istruttori specializzati.

Metodi: i genitori di bambini affetti da DT1 (<18 anni) hanno compilato un questionario online. Sono state raccolte informazioni prima e durante le restrizioni in merito ai dati antropometrici, controllo glicemico, AF, gioco, sport e tempo di inattività. Sono stati registrati anche eventuali problematiche mediche correlate. È stato proposto un programma online adattato "CoVidentary" attraverso diverse tipologie: full-training (FT) e pause attive (PA).

Risultati: nell'analisi sono stati inclusi 280 soggetti ($11,8 \pm 3,3$ anni). Durante le restrizioni è stata registrata una riduzione dell'attività sportiva ($-2,1 \pm 2,1$ ore/settimana) e del gioco all'aperto ($-73,9 \pm 93,6$ minuti/giorno). Inoltre, è stato riportato un aumento del tempo di inattività ($+ 144,7 \pm 147,8$ min/giorno), dei valori glicemici medi ($-25,4 \pm 33,4$ mg/dl) e della somministrazione di insulina (71,8% dei pazienti). Il 37% dei pazienti invitati ha partecipato al programma di formazione, il 46% ha partecipato all'allenamento PA e il 54% a FT. Il PA è stato effettuato per il 90% della durata totale, mentre il FT per il 31%. Entrambi gli allenamenti sono stati percepiti come uno sforzo di intensità moderata.

Conclusioni: la riduzione dell'attività sportiva e il conseguente aumento del tempo di inattività influenzano la gestione dei bambini con DT1, aumentando il rischio di complicanze sia acute che croniche. Il programma di esercizi online può essere utile per contrastare lo stile di vita sedentario durante la pandemia.

81 - Valutazione dell'esperienza e dell'impegno nel conteggio dei carboidrati di pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 1 in terapia con microinfusore e dei loro "caregivers": un'indagine on line.

Stefano Curto (1) - Angela Zanfardino (1) - Assunta Serena Rollato (1) - Veronica Testa (1) - Antonietta Chianese (1) - Alessia Piscopo (1) - Francesca Casaburo (1) - Simona D'Angelo (1) - Emanuele Miraglia Del Giudice (1) - Dario Iafusco (1) - Servizio di Diabetologia Pediatrica, Università degli Studi della Campania "L.Vanvitelli", Napoli, Italia (1)

Obiettivi

Il conteggio dei carboidrati (CC) è una parte dell'approccio educativo del diabete mellito di tipo 1. È innegabile che l'utilizzo di un conteggio avanzato dei carboidrati diventa imperativo per gli utenti utilizzatori di sistemi a circuito chiuso in automatico (HCL AP). Il nostro studio analizza l'esperienza nel CC di una popolazione di pazienti pediatrici di tipo 1, in terapia con microinfusore per insulina.

Metodi

Sono stati inclusi nello studio pazienti con età ≤ 18 anni, esordio del diabete < 1 anno e in terapia con microinfusore da almeno 6 mesi. Tutti i genitori sono stati formati al CC e rivalutati ogni 3 mesi. I dati sull'utilizzo e sull'esperienza familiare del CC sono stati estrapolati da un questionario inviato on line. I dati clinici sono stati raccolti durante una visita in presenza.

Risultati

Sono stati reclutati 152 partecipanti. Il 68,42% degli intervistati dichiara di utilizzare il CC. Il calcolo è utilizzato maggiormente se i pazienti avevano meno di 10 anni (84,38%vs 64,17% $p = 0,0487$) e se avevano meno di 10 anni anche al momento dell'impianto del microinfusore (75,25% vs 54,94% $p=0,0181$). Inoltre, i pazienti con età maggiore all'impianto del microinfusore abbandonano più facilmente il calcolo (10,59% vs 28,21% $p = 0,0269$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra l'HbA1c media di chi usa il calcolo e chi non lo usa. Il 20,83% di chi non usa il calcolo lo ritiene troppo complesso oltre che incapace di gestire i valori glicemici (20,83%). Il 39,58% dei non utilizzatori dichiara di non voler ripeter il percorso formativo per il CC.

Conclusioni

Il nostro studio dimostra che è lo sforzo educativo del team curante la principale motivazione per l'uso regolare del CC e del buon controllo glicemico (nessuna differenza tra utilizzatori e non utilizzatori). L'unico parametro indipendente dal percorso educativo sembra essere l'età del paziente che, se più giovane, stimola le famiglie a impegnarsi nel CC. Infine, è chiaro che la percentuale di coloro "resistenti" all'utilizzo del metodo non potrà mai beneficiare di un HCL AP, almeno finché il calcolatore del bolo è indispensabile per la sua gestione.

118 - CASO CLINICO: UTILITA' DEL SISTEMA AHCL (ADVANCED HYBRID CLOSED LOOP) NELLA GESTIONE DEL DIABETE MELLITO TIPO 1 PEDIATRICO ALL'ESORDIO IN PANDEMIA COVID-19

Fiorella De Berardinis (1) - Elisa Santoro (1) - Massimo Barreca (2) - Giacomo Santoro (1) - Maria Panebianco (2) - Centro Diabetologia Pediatrica, UOC Pediatria Ospedale Cetraro, ASP Cosenza, Cetraro, Italia (1) - UOC Pediatria Cetraro, Ospedale di Cetraro, ASP Cosenza, Cetraro, Italia (2)

R., età 10 anni+3/12, causa problematiche assistenziali per pandemia Covid-19, è inviata al ricovero in coma chetoacidotico e disidratazione severi. Anamnesi: genitori istruzione medio-inferiore, familiarità obesità, diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari. Da 5 mesi presentava poliuria, polidipsia, calo ponderale da 50 a 37,7 Kg, BMI da 2,57 a 0,71 SDS WHO. Glicemia 869 mg/dL, pH 6,9, Osm 342 mmol/l, CGS 10-14, C-Peptide 0,75 ng/mL, HbA1c 13,5%-124 mmol/mol, Tanner B3. Trattata con reidratazione e insulina ev, quindi secondo protocollo interno "Imprinting". 2^a giornata inizia insulina sottocute mediante sistema AHCL (MiniMed™ 780G Medtronic) in modalità manuale con PLGS, insulina attiva 3 ore, conta carboidrati dal primo pasto. In 4^a giornata TIR 85% e buon livello di autogestione della famiglia: la bambina è dimissibile. Il protocollo Imprinting prevede assistenza al primo/secondo cambio ago-cannula e sensore ambulatoriale e successivi controlli da remoto. Resta in attesa di smartphone compatibili per paziente e madre. Dimessa in 8^a giornata previa attivazione della connettività (applicazioni MiniMed™ Mobile e MiniMed™ Connect), fabbisogno insulinico 1,09 UI/Kg/die, TIR 98%. A 13 giorni inizia modalità automatica, target glicemico 120 mg/dL, insulina attiva 2:30 e successivamente 2 ore. Controlli in presenza non superiori a quanto richiesto da MDI (10 e 13 giorni, primo e 5° mese), in telemonitoraggio settimanali nel primo, quindicinali nel 2° e mensili dal 3° mese. Nonostante la storia sfavorevole, luna di miele durata tre mesi. Al termine abbiamo ridotto il target glicemico a 110, poi 100 mg/dL. A 6 mesi dall'esordio BMI 1,18 SDS, TIR 90%, fabbisogno insulinico 0,74 UI/Kg/die, HbA1c 5,9%(44), GMI 6,0-6,3%, C-Peptide 0,56 ng/mL, secrezione insulinica endogena residua IDAA1c 6,69 (vn ≤ 9). Si confermano sicurezza, efficacia, semplicità del sistema AHCL nel raggiungimento dall'esordio di target glicemici ottimali e l'utilità della connettività nella gestione in corso di pandemia da Covid-19. Bambina e genitori hanno appreso rapidamente e gradito tali caratteristiche.

123 - CASO CLINICO: Dislipidemia grave in corso di Chetoacidosi Diabetica durante la pandemia da SARS-Cov-2, studio genetico ed approccio terapeutico

Tonina Mariachiara Caruso (1) - Maria Laura La Torre (1) - Chiara Rosa Consiglio (1) - Sofia Felice (1) - Domenico Romano (1) - Maurizio Averna (2) - Rosalia Roppolo (3) - Francesca Cardella (3) - Università degli Studi di Palermo, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Palermo, Italia (1) - Azienda Ospedaliera Universitaria "Paolo Giaccone", UO di Biologia Molecolare, Palermo, Italia (2) - Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione Ospedali "Civico Di Cristina Benfratelli", Centro di Riferimento Regionale Diabetologia Pediatrica c/o Pediatria Generale P.O. "Giovanni Di Cristina", Palermo, Italia (3)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

La chetoacidosi diabetica (DKA) può associarsi a dislipidemia grave. L'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia, quali complicanze del deficit di insulina, non sempre sottendono cause genetiche e spesso si risolvono con adeguato controllo glico-metabolico. Descriviamo il caso di una paziente di 9 anni giunta alla nostra attenzione durante la pandemia da SARS-Cov-2 per DKA severa, associata a ipertrigliceridemia grave > 11854 mg/dl (cut off >1000 mg/dl) ed ipercolesterolemia grave 1243 mg/dl (cut off >200 mg/dl). All'anamnesi, gentilizio positivo per dislipidemia mista (padre), recente lutto per polmonite da SARS-Cov-2 (nonno).

I POTESI DIAGNOSTICHE

- DKA associata a dislipidemia grave
- pancreatite acuta all'esordio di diabete mellito tipo 1 (DMT1)
- dislipidemia mista familiare in corso di DKA

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Sono stati eseguiti esami ematochimici di routine, compresa la funzionalità pancreatico ed autoimmunità per DMT1, tiroidite e celiachia, emogasanalisi ed elettrocardiogrammi seriati, ecografia dell'addome, tampone rinofaringeo e sierologia per SARS-CoV-2. Analisi genetico - molecolare dei geni responsabili dell'ipertrigliceridemia familiare (LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, CREB3L3, APOE)

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Posta la diagnosi di DKA e dislipidemia grave, è stato intrapreso trattamento endovenoso secondo protocollo dell'esordio di DMT1, con parziale riduzione della lipemia sierica. Dopo 48 ore dall'arrivo in reparto, in considerazione dei persistenti elevati valori di colesterolo (922 mg/dl) e trigliceridi (2508 mg/dl), è stata eseguita procedura di plasma exchange, che ha determinato l'abbattimento dell'iperlipidemia. Alla luce della negatività delle analisi genetiche, della completa normalizzazione a quattro mesi di distanza dei valori di trigliceridi (89 mg/dl), si conferma la transitorietà dell'iperlipemia, imputabile al protratto scompenso metabolico. La pandemia da SARS-Cov-2 ha motivato esordi di DMT1 particolarmente gravi, dovuti al ritardo diagnostico della patologia di base. L'esordio di DMT1 può associarsi a dislipidemia grave, di cui tuttavia non si conosce la reale incidenza in età pediatrica. Nei pazienti con DKA ed iperlipidemia grave, il clinico dovrebbe sempre prevenire ed escludere tempestivamente la pancreatite acuta, oltre che ricercare eventuali cause genetiche sottostanti.

159 - MEDTRONIC 640G VS TANDEM BASAL IQ durante i primi 3 mesi di terapia insulinica dopo l'esordio della malattia in bambini prescolari

Riccardo Bonfanti (1) - Giulio Frontino (1) - Andrea Rigamonti (1) - Valeria Favalli (1) - Francesco Scialabba (1) - Federica Sandullo (1) - Elisa Morotti (1) - Claudia Aracu (1) - Raffaella Ditunno (1) - Valeria Castorani (1) - FRANCO Meschi (1) - Ospedale San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Milano, Italia (1)

La gestione del diabete di tipo 1 (T1D) nei bambini piccoli risulta difficile a causa delle ampie fluttuazioni della glicemia e delle loro conseguenze a lungo termine. Lo scopo di questo studio è confrontare l'utilizzo di Medtronic 640G e con l'utilizzo off-label di Tandem Basal IQ nei bambini con diabete di tipo 1 di età inferiore ai 6 anni.

Metodi: Ventuno bambini (età media 3 anni) sono stati arruolati, in particolare 11 pazienti hanno posizionato Medtronic 640G e 10 pazienti il Tandem Basal IQ all'esordio e i dati della pompa/sensore sono stati scaricati dopo 3 mesi. I genitori dei bambini che hanno utilizzato il Tandem hanno firmato un consenso informato. Il test U non parametrico di Mann-Whitney è stato utilizzato per valutare le differenze glicemiche tra i due diversi gruppi.

Risultati: i parametri glicemici del 640G vs Tandem erano rispettivamente: TIR 75% vs 63%, TBR 2,4% vs 3%, TAR 21,6% vs 34%, CV 32 vs 38. La dose media di insulina era 0,4 U/kg/die nel Gruppo 640G e 0,7U/kg/die nel gruppo Tandem. Le differenze nella distribuzione del glucosio erano tutte statisticamente significative ad eccezione della TBR. Non sono stati riportati episodi di ipoglicemia grave o DKA.

Conclusioni: entrambe le diverse tipologie di sistemi integrati hanno permesso di ottenere un buon controllo glicemico nei bambini piccoli. Tuttavia, Medtronic 640G ha ottenuto distribuzioni di glucosio significativamente migliori, sebbene ciò possa essere parzialmente spiegato dal minor fabbisogno giornaliero di insulina in questo gruppo. I nostri dati suggeriscono che l'utilizzo del Tandem Basal IQ nei bambini <6 anni è sicuro, fattibile e può essere una valida alternativa ad altri sistemi nei bambini piccoli in cui anche poche calibrazioni del glucosio capillare possono essere difficili. Sono necessari studi prospettici più ampi in questa delicata popolazione per confermare i nostri risultati.

160 - Studio Longitudinale sull'uso di pancreas artificiale ibrido nella vita reale in una coorte di pazienti diabetici in età pediatrica

riccardo bonfanti (1) - giulio frontino (1) - andrea rigamonti (1) - valeria favalli (1) - francesco scialabba (1) - federica sandullo (1) - claudia aracu (1) - elisa morotti (1) - raffaella diTonno (1) - franco meschi (1) - valeria castorani (1) - Ospedale san raffaele, università vita salute san raffaele, milano, Italia (1)

161 - Grave obesità e diabete mellito tipo 1 (DMT1): qual è il ruolo della liraglutide?

Riccardo bonfanti (1) - valeria castorani (1) - giulio frontino (1) - andrea rigamonti (1) - valeria favalli (1) - federica sandullo (1) - francesco scialabba (1) - claudia aracu (1) - raffaella diTonno (1) - elisa morotti (1) - franco meschi (1) - Ospedale san raffaele, università vita salute san raffaele, milano, Italia (1)

Presentazione del caso clinico, storia clinica e sintomatologia

1) Ragazzo di 12 anni e 10 mesi con DMT1 da Novembre 2019, in terapia MDI e glicemie capillari (unità totali d'insulina: 102 U/die, fabbisogno insulinico: 1 U/kg). Persistente controllo glicometabolico scarso ed obesità grave (peso > 99° p.le, +3,14 SDS, BMI > 99° p.le, +3,09 SDS); approccio terapeutico multidisciplinare (dietistico, psicologico, diabetologico) fallimentare con rapido incremento ponderale (+35 kg in 18 mesi). All'esame obiettivo addome globoso per adipe, strie rubre con smagliature diffuse in addome e sui fianchi.

2) Ragazza di 14 anni e 3 mesi, nota per DMT1 da Febbraio 2018, in terapia MDI e sensore glicemico flash time; unità totali d'insulina 69 U/die, fabbisogno insulinico 0,6 U/kg. Profilo glicometabolico scadente ed obesità grave (peso > 99° p.le, +2,59 SDS, BMI = 99° p.le, +2,31 SDS); HbA1c persistentemente > 12%, rapido incremento ponderale (+24 kg in 18 mesi). Mancata aderenza alle indicazioni di consulente dietista e psicologa. All'esame obiettivo lieve acanthosis nigricans in sede ascellare, lipodistrofie in sede di iniezione.

Indagini di I e II livello:

Posta indicazione al ricovero per rivalutazione clinica dei pazienti; agli esami ematici emocromo, funzionalità tiroidea e surrenalica nei limiti, amilasi nella norma, microalbuminuria normale.

1) Peso 104,9 kg (> 99° p.le), BMI 38,5 kg/m² (> 99° p.le), PAmedia 115/69 mmHg, HbA1c 6,1%, c-peptide 0,54 ng/ml, ecografia addome completo normale.

2) Peso 101,6 kg (> 97° p.le), BMI 34,7 kg/m² (> 97° p.le), PA 133/85 mmHg, HbA1c 12,2%, c-peptide < 0,02 ng/ml, lieve ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia, ecografia addome lieve steatosi.

Diagnosi ed eventuale terapia:

Impostata pertanto terapia con liraglutide sc, previo consenso informato dei genitori, senza comparsa di sintomatologia di rilievo.

1) Liraglutide sc: 0,6mg/die...1,2 mg/die.

Profilo glicemico in rapido miglioramento, sostanziale riduzione del fabbisogno insulinico (0.7 U/kg/die) dopo 2 settimane dall'inizio della terapia.

2) Liraglutide sc: 0,6 mg/die...1,2 mg/dl...1,8 mg/die. Arresto dell'accrescimento ponderale, riduzione del valore di HbA1c, stabilità del fabbisogno insulinico (0,9 U/die) a 3 mesi dall'inizio della terapia.

Conclusioni: l'utilizzo degli agonisti del GLP-1 risulta approvato nel DMT2, anche in età pediatrica (bambini di età ≥ a 10 anni affetti da DMT2 non adeguatamente controllato).

Pochi dati invece risultano disponibili nel DMT1, nel quale il tentativo di una terapia aggiuntiva con liraglutide risulterebbe finalizzato al miglioramento del controllo metabolico, riducendo la probabilità d'insorgenza di complicanze micro- e macro- vascolari e dei rischi cardiovascolari correlati.

178 - Effetti della variabilità glicemica sull'accrescimento staturale in bambini con diabete mellito tipo 1 (DMT1)

Valeria Castorani (1) - Nella Polidori (1) - Marilena Berardone (1) - Lorena Matonti (1) - Roberta Patacchiola (1) - Francesco Chiarelli (1) - Angelika Mohn (1) - Annalisa Blasetti (1) - Cosimo Giannini (1) - Clinica Pediatrica - Chieti, Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara, Italia (1)

Background: numerosi studi hanno dimostrato come l'accrescimento staturale risulti fortemente influenzato dalla qualità del controllo glico-metabolico in pazienti con DMT1. Tuttavia, sebbene i valori di variabilità glicemica risultino correlati all'insorgenza di complicanze legate al DMT1, ad oggi pochi studi hanno valutato il ruolo della variabilità glicemica sull'accrescimento staturale nei bambini con DMT1.

Materiali e metodi: sono stati arruolati 144 bambini prepuberi (76 maschi/68 femmine) con DMT1 osservati longitudinalmente (da 6 mesi dall'esordio) per un periodo di follow-up di 2 anni.

Sono stati pertanto valutati i parametri antropometrici (altezza, altezza-SDS, peso, peso-SDS, BMI, BMI-SDS), i valori di HbA1c e gli indici di variabilità glicemica quali la Deviazione Standard dell'HbA1c (SDS HbA1c), la media glicemica (Media HbA1c), il Coefficiente di Variazione dell'HbA1c ($CV = \text{SDS HbA1c} / \text{Media HbA1c}$), il prodotto tra media glicemica ed SDS Hba1c diviso 100 ($(\text{MediaHbA1c} * \text{SDS HbA1c}) / 100$), il Coefficiente di Variazione Percentuale (%), $CV * 100$).

Sono state analizzate le variazioni dei parametri auxologici all'arruolamento (T1) sino al termine del follow-up (T24) mediante il Test di Wilcoxon. La popolazione è stata poi suddivisa, in accordo con i valori di Delta altezza-SDS, in tre gruppi di terzili. L'analisi di Kruska-Wallis e il test di Mann-Withney per l'analisi post hoc sono state utilizzate per individuare le differenze tra i terzili.

Risultati: i valori di SDS HbA1, di CV, di CV% ed il prodotto tra media glicemica ed SDS Hba1c diviso 100, sono risultati statisticamente differenti tra i tre gruppi di terzili. Un progressivo e significativo miglioramento degli indici di variabilità glicemica è stato documentato dal primo al terzo terzile. Valori maggiori di Delta altezza-SDS sono risultati correlati ad indici di variabilità glicemica minori nei tre gruppi di terzili. In tutta la popolazione di studio, una correlazione inversa e statisticamente significativa è stata inoltre dimostrata tra l'altezza-SDS, l'HbA1c-SDS, CV, CV% ed il prodotto tra media glicemica ed SDS Hba1c diviso 100. Al contrario, nessuna correlazione è stata descritta tra la media HbA1c e l'altezza- SDS.

Conclusioni: la variabilità glicemica può influenzare l'accrescimento staturale nei bambini con DMT1. Pertanto, una bassa variabilità glicemica può migliorare i valori di altezza-SDS nel periodo pre-puberale.

207 - Lockdown e attività fisica: effetti sul controllo glicemico in bambini e giovani pazienti affetti da Diabete tipo 1 durante la pandemia Sars-Cov2 in Italia

Marta Bassi (1) - Nicola Minuto (1) - Carolina Montobbio (1) - Francesco Vinci (1) - Giuseppe d'Annunzio (1) - IRCCS Giannina Gaslini Genova, Università di Genova, Genova, Italia (1)

Obiettivi: Nel mese di Marzo 2020 il Governo Italiano ha decretato un periodo di lockdown per limitare la diffusione dell'infezione da Coronavirus (COVID-19). Lo scopo dello studio era quello di valutare l'impatto del lockdown sul controllo glicemico di un'ampia popolazione di giovani pazienti affetti da Diabete mellito di tipo 1 (DMT1), in particolare in relazione all'età, all'attività fisica, al tipo di terapia insulinica e al numero di visite di telemedicina.

Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente i dati di 202 giovani pazienti affetti da DMT1, seguiti presso il Centro di Diabetologia Pediatrica dell'Ospedale Gaslini e che utilizzavano monitoraggio glicemico in continuo con sistema DexcomG6®. Abbiamo analizzato i parametri glicemici scaricati dal sensore nel periodo prima del lockdown (10-23 Febbraio 2020 – Tempo 0) e durante il lockdown (17-30 Aprile 2020 – Tempo 1). Inoltre sono stati raccolti i dati relativi all'età, al tipo di terapia insulinica, al numero di visite di telemedicina e all'attività fisica. L'età media dei pazienti era di 18.2 anni (range 6-39).

Risultati: I dati hanno mostrato un miglioramento globale e significativo del Time in Range (TIR) da 54.58% al Tempo 0 a 59.09% al Tempo 1 ($p \leq 0.0001$). Stratificando i pazienti per età, il controllo glicemico è migliorato significativamente nei pazienti con più di 14 anni, raggiungendo il miglior outcome nel gruppo dei giovani adulti (≥ 18 anni), da 55.40% al Tempo 0 a 61.37% al Tempo 1 ($p \leq 0.001$). Tutti i pazienti hanno ridotto la quantità di attività fisica durante il lockdown; nei 56 pazienti che praticavano "attività fisica intensa" (≥ 3 ore/settimana) sia al Tempo 0 che al Tempo 1, il TIR è migliorato significativamente durante il lockdown (da 56.91% al Tempo 0 a 64.11% al Tempo 1, $p \leq 0.0001$).

Conclusioni: Il lockdown ha portato a un miglioramento globale e inatteso del controllo glicemico nei giovani pazienti affetti da DMT1. Uno stile di vita più sano e meno stressante, associato al mantenimento di una regolare attività fisica hanno portato ad un miglioramento glicemico significativo e proporzionale all'età dei giovani pazienti.

217 - Pandemia da SARS-CoV-2 e diabete di tipo 1: esiste una connessione?

Alice Dall'ara (1) - Gianluca Musolino (2) - Andreina Baj (3) - Roberta Cardani (2) - Adolfo Andrea Trettene (2) - Roberta Biasoli (2) - Silvia Salvatore (3) - Massimo Agosti (3) - Università degli Studi dell'Insubria, Scuola di Medicina e Chirurgia, Varese, Italia (1) - Asst-Settelaghi, S.C. Pediatria, Ospedale Filippo del Ponte, Varese, Italia (2) - Università degli Studi dell'Insubria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Varese, Italia (3)

Obiettivi

Questo studio è volto a verificare l'eventuale correlazione tra diabete di tipo 1 (DMT1) ed il contagio da SARS-CoV-2. Nel nostro centro, durante la corrente pandemia da Covid-19, è stato riscontrato un aumento significativo dei casi di DMT1 e chetoacidosi diabetica (DKA) severa. Questo fenomeno è concomitante con la sensibile riduzione, conseguente l'uso di dispositivi di protezione e l'isolamento sociale, delle infezioni virali, probabili trigger della risposta autoimmune del diabete. L'aumento di DKA severa, registrato presso il nostro centro, è stato riscontrato anche in letteratura ed associato ad un ritardo nell'accesso alle cure per paura del contagio o all'azione diretta del virus contro la beta cellula.

Materiali e metodi

È stato analizzato un campione di 23 pazienti con nuova diagnosi di DMT1 tra 1° marzo 2020 e 28 febbraio 2021. I soggetti hanno eseguito gli esami di routine per la diagnosi di diabete e un tampone naso-faringeo. Abbiamo ricercato il SARS-CoV-2 in saliva, urine e feci tramite rRT-PCR e valutato la sierologia anticorpale.

Risultati

È stato riscontrato un aumento dei casi di DMT1 del 91.6% rispetto ai 12 mesi precedenti, di cui il 39% è risultato positivo alla ricerca del virus in uno o più fluidi. In linea con recenti dati di letteratura, si è verificato un aumento dei casi di DKA severa rispetto all'anno precedente (30% nel 2020, 16% nel 2019). Di questo 30%, il 29% presentava tracce di virus SARS-CoV-2 nei fluidi, ma tampone naso-faringeo negativo. Per verificare il grado di diffusione delle infezioni virali in periodo pandemico, è stato studiato a fini esemplificativi l'andamento epidemiologico dei casi di bronchiolite, riscontrando una decrescita dei casi del 90.4%.

Conclusioni

Il nostro studio ha confermato, durante la corrente pandemia da Covid19, l'aumento di casi di DKA severa riscontrato in letteratura. È stato riscontrato un aumento dell'incidenza di DMT1. Questo fenomeno può essere spiegato se si considera, a seguito della diminuzione delle altre patologie infettive pediatriche, il virus SARS-CoV-2 come nuovo trigger virale della patologia diabetica. Sono necessari nuovi studi per analizzare il tropismo selettivo del virus SARS-CoV-2 verso la beta cellula per confermare o confutare questa ipotesi.

237 - Valutazione del controllo glicometabolico e della frequenza di complicanze acute nel primo anno dall'esordio in pazienti con diabete tipo 1 che utilizzano CGM o SMBG

Marta Bassi (1) - Mara Cabri (1) - Nicola MInuto (1) - Giuseppe d'Annunzio (1) - IRCCS Giannina Gaslini Genova, Università di Genova, Genova, Italia (1)

Obiettivi: I recenti progressi tecnologici hanno permesso di migliorare il controllo glicemico dei pazienti affetti da Diabete mellito di tipo 1 (DMT1). Alcuni studi dimostrano come un precoce utilizzo di dispositivi tecnologici all'esordio, quali sensori glicemici e microinfusori, possa migliorare i livelli di HbA1c nel primo anno di malattia. L'obiettivo del nostro studio era quello di valutare il controllo glicemico nel primo anno dall'esordio in pazienti utilizzatori di monitoraggio glicemico continuo (CGM) o capillare (SMBG), al fine di valutare i benefici correlati all'applicazione precoce del sensore.

Metodi: In questo studio osservazionale retrospettivo, eseguito presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova, sono stati arruolati 81 pazienti affetti da DMT1 con esordio di malattia tra il 2017 e il 2020. Al T0 (esordio) e al T4 (+12 mesi) sono stati raccolti i dati socio-anagrafici, HbA1c, fabbisogno insulinico e profilo lipidico dei pazienti del gruppo di studio (CGM) e dei pazienti del gruppo di controllo (SMBG). È stata inoltre registrata la frequenza di complicanze acute (ipoglicemia severa e chetoacidosi) nel periodo di studio da T0 a T4. Trimestralmente, al T1, T2, T3 (+3, +6 e +9 mesi) sono stati raccolti i dati relativi a HbA1c e fabbisogno insulinico.

Risultati: Il confronto dei dati non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi in termini di HbA1c, fabbisogno insulinico, profilo lipidico e complicanze acute in tutti i tempi. Si sono verificati tre episodi di ipoglicemia severa nel gruppo SMBG e nessuno nel gruppo CGM. Il profilo lipidico è migliorato significativamente tra T0 e T4 in entrambi i gruppi.

Conclusioni: Nonostante non siano emerse differenze significative nel controllo glicemico tra i due gruppi, la totale assenza di episodi di ipoglicemia severa nel gruppo di studio mostra il ruolo centrale del CGM nella prevenzione dell'ipoglicemia, complicanza da evitare non solo per le possibili conseguenze a lungo termine, ma anche per consentire alle famiglie di gestire più serenamente e correttamente la terapia insulinica nel primo anno di malattia.

15 - Assetto lipidico in una coorte di pazienti di età compresa tra 3 e 18 anni affetti da diabete di tipo 1 (DM1) e correlazione con omologa fascia di età della popolazione generale

alberto gaiero (1) - graziella fichera (1) - federica baldi (1) - linda montorio (2) - sc pediatria e neonatologia, asl2 savonese, savona, Italia (1) - facolta' di scienze e tecnologie, università degli studi di milano, milano, Italia (2)

Lo studio confronta l'assetto lipidico di 89 pazienti pediatrici (3-18 anni) affetti da DM1 seguiti presso la nostra Struttura con altrettanti coetanei che sono stati ricoverati in regime di DH presso la stessa Il gruppo controllo esclude DM1, malattia celiaca, tireopatie autoimmuni, obesità grave e/o patologie/trattamenti con potenziali effetti sulla funzionalità epatica. I parametri confrontati sono: indice di massa corporea BMI, colesterolo totale CT e frazionato LDL/HDL, trigliceridi TG. Tra i DM1 BMI > 85° percentile è rilevato in 12 casi (13,5%) mentre solo 2 controlli (2,20%) hanno BMI fra l'85° ed il 95° percentile. Valori accettabili di CT (< 170 mg/dl), sono stati registrati in 42 DM1 (47,2%); borderline (170-199 mg/dl) in 30 (33,7%), elevati (≥ 200 mg/dl) in 17 (19,1%) ; nel gruppo di controllo accettabile il 51,7% borderline il 27%, elevato il 21,3%. Per le linee guida NCEP (27), i valori di LDL-C sono accettabili < 110 mg/dl, borderline 110-129 mg/dl, elevati ≥ 130 mg/dl e con questi riferimenti il gruppo DM1 ha valori rispettivamente del 66,3% 20,2% 13,5% ; il gruppo di controllo rispettivamente 73%, 19% e 8%. Le nuove indicazioni ESC-EASD per DM1 e rischio CV moderato, raccomandano di ridurre LDL-C <100 mg/dl e solo il 44,9% dei DM1 dello studio raggiunge il target. I trigliceridi risultano accettabili in 58 DM1 (89,3%),borderline in 6 (9,2%) ed in un solo paziente (1,5%) elevati mentre tra i controlli 36 soggetti (81,8%) hanno valori accettabili e i restanti borderline (9,1%) o elevati (9,1%). I dati consentono alcune osservazioni: il BMI dei pazienti DM1 inclusi e in cura presso la nostra struttura nel 13,5% dei casi risulta superiore all'85° centile; questo dato, associato all'alta incidenza di LDL C >110 mg/dl riconferma l'importanza della corretta alimentazione e dell'equilibrato consumo di grassi nei DM1. Circa il 90% degli stessi pazienti ha un valore normale di trigliceridi. Nel gruppo di controllo, senza fattori di rischio e pur con limiti anamnestici, il 21,3% presenta livelli di colesterolo superiori ai 200 mg/dl e il 18% valori borderline o elevati di trigliceridi; questi risultati non vanno sottovalutati in ambito preventivo pediatrico

17 - UN ANNO DI PANDEMIA. RIFLESSIONI SULLE CONSEGUENZE PSICOLOGICHE IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 1. ESPERIENZA SAVONESE.

alberto gaiero (1) - graziella fichera (1) - angela antolini (1) - sc pediatria e neonatologia, asl2 savonese, savona, Italia (1)

In questo anno di pandemia dove le abitudini di vita quotidiana sono cambiate si è osservato un aumento della richiesta di intervento psicologico negli adolescenti e preadolescenti con diabete tipo 1. Obiettivo del presente lavoro è soffermarsi sulle conseguenze della pandemia e trovare nuove modalità di intervento alternative a quelle finora utilizzate con i ragazzi.

L'attività clinica con i pazienti ha evidenziato in quest'ultimo anno un aumento di diverse patologie con predominanza di casi con disturbo d'ansia, disturbi depressivi, disturbi alimentari, 1 caso di disturbo psicotico. Inoltre, si è osservato negli esordi avvenuti da inizio pandemia, una maggiore difficoltà di accettazione della diagnosi e quindi conseguentemente di integrazione nella vita sociale. Infatti, la povertà e talora l'assenza di vita sociale hanno creato una chiusura intorno alla malattia, gestita esclusivamente nel nucleo familiare e difficilmente trasportabile nel mondo esterno. A fronte di ciò in taluni dei casi con maggior disagio psicologico va segnalato un miglioramento del compenso glicemico, presumibilmente collegato all'impossibilità di trasgredire e ad un maggior controllo da parte dei genitori. Concludendo l'anno trascorso ha evidenziato un aumento dei casi di disagio psicologico tra preadolescenti e adolescenti e criticità nella gestione del diabete all'interno del nucleo familiare. Le parziali e successive "aperture", sempre vissute con incertezza, non hanno modificato questi aspetti poiché comunque la maggior parte di esse non ha coinvolto i ragazzi che hanno proseguito scuola a distanza, assenza di sport, impossibilità di uscire e vedere gli amici. Inoltre, la spinta all'autonomia e all'indipendenza, già difficilmente compromessa dalla tipicità della patologia diabetica in cui il paziente è dipendente dalla terapia e dalla famiglia per la sopravvivenza, risulta essere maggiormente difficile da raggiungere per l'assenza di esperienze tipiche dell'età. Inoltre, anche all'interno dell'ospedale in questo anno, pur mantenendo e ampliando gli interventi di psicoterapia individuale, sono però venute meno tutte le attività di aggregazione come i campi scuola e la psicoterapia di gruppo. Esperienze importanti per favorire il percorso di separazione-individuazione e per creare un'immagine identitaria in cui il diabete è parte integrante della personalità e non un nemico da combattere e tenere lontano.

31 - Impatto dell' "intermittently scanned CGM" con allarmi sulla qualità del sonno e sul controllo metabolico di pazienti pediatrici con diabete tipo 1

Roberto Franceschi (1) - Chiara Scotton (1) - Letizia Leonardi (1) - Vittoria Cauvin (1) - Alice Liguori (1) - Marco Angriman (2) - Massimo Soffiati (1) - Ugo Faraguna (3) - Riccardo Pertile (4) - Francesca Valent (4) - Diabetologia Pediatrica, Ospedale S.Chiera di Trento, Trento, Italia (1) - Direzione Sanitaria, Ospedale di Bolzano, Bolzano, Italia (2) - Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa, Italia (3) - Dipartimento di Governance, Servizio di Epidemiologia Clinica e Valutativa, APSS, Trento, Italia (4)

- a) Obiettivo dello studio: valutare la qualità del sonno e il controllo metabolico in pazienti pediatrici con diabete tipo 1 (DT1) dopo applicazione di uno strumento intermittently scanned CGM (isCGM) con o senza allarmi.
- b) Metodi: in pazienti con DT1 con isCGM senza allarmi è stata effettuata istruzione all'utilizzo dello strumento con allarmi personalizzati; si è valutato, durante una settimana con isCGM senza allarmi e una con allarmi, quanto segue :
 - qualità percepita del sonno e qualità di vita riferita da pazienti e caregivers;
 - parametri ipnici registrati con actigrafo Fitbit Alta Hr[®] ed elaborati dall'algoritmo validato e certificato "Dormi" di Sleepacta con valutazione di Sleep period time (SPT), wake after sleep onset (WASO), sleep efficiency (SE), sleep regularity index (SRI), in pazienti e caregivers;
 - controllo metabolico nei pazienti: Time in range (TIR), % tempo trascorso in ipoglicemia, glicemia media, coefficiente di variazione, n°di eventi ipoglicemici/settimana, durata media delle ipoglicemie, n°medio di scansioni giornaliere.
- c) Risultati: sono stati arruolati 47 pazienti.
 - il controllo metabolico nella settimana trascorsa con isCGM con allarmi vs quella senza allarmi è migliorato: TIR da 62.5% a 67.8% (p=0.0011), tempo trascorso in ipoglicemia da 5.2% al 3.3% (p=0.0000089), il n°di eventi ipoglicemici si sono ridotti (p=0.0065).
 - non c'è stato un peggioramento significativo della qualità del sonno nei pazienti (SPT 8.4 vs 8.6 ore, WASO 42 vs 46 minuti, numero di risvegli 6.4 vs 6.3, SE 92.5 vs 91.4%, SRI 50.7 vs 51.9) e nei caregivers (SPT 7.58 vs 7.46 ore, WASO 38 vs 35 minuti, numero di risvegli 6.0 vs 6.0, SE 91.5 vs 92.2%, SRI 51.4 vs 47.7).
- d) Conclusioni: questo studio, per la prima volta in letteratura, ha valutato la qualità del sonno con actigrafo in pazienti con isCGM, con e senza allarmi. A fronte di un miglioramento del controllo metabolico, lo strumento con allarmi non peggiora la qualità del sonno di pazienti e caregivers. Ulteriori studi potranno confermare o meno questi dati su follow up a lungo termine.

73 - "CASO CLINICO: DIABETE TIPO I ED EPATITE AUTOIMMUNE – occhio al cortisone!"

Martina Gagliardi (1) - Cristiano Conte (1) - Pietro Lazzeroni (2) - Brunella Iovane (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile-Ospedale Maggiore di Parma, PARMA, Italia (1) - Servizio di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile-Ospedale Maggiore di Parma, PARMA, Italia (2)
Michele, 14 anni, affetto da diabete mellito di tipo 1 (DMT1) dall'età di 5 anni, in terapia con CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) e CGM (Continuous Glucose Monitoring).

A 12 anni eseguiti esami di routine con riscontro di rialzo delle transaminasi (AST 156 U/L, ALT 160 U/L) e della bilirubina totale (1.8 mg/dl), in assenza di sintomatologia. L'ecografia addominale evidenziava un fegato in evoluzione fibrotica con ecostruttura disomogenea ed iperecogenicità periportale. La colangio-RMN escludeva anomalie delle vie biliari. Pertanto, venivano eseguiti ulteriori accertamenti con riscontro di positività per ASCA e anticorpi anti-nucleo (titolo 1:640) a pattern omogeneo. Negative le indagini sierologiche per epatiti virali, per deficit di antitripsina e gli screening per malattia di Wilson e celiachia.

Nel sospetto di epatite autoimmune (AIH) veniva eseguita biopsia epatica, compatibile con un quadro di epatite autoimmune di tipo I (AIH1).

Alla luce della diagnosi, veniva intrapresa terapia corticosteroidica con Prednisone, inizialmente al dosaggio di 60 mg/die, quindi progressivo de'calage, con normalizzazione degli indici di citolisi e colestasi epatica dopo 3 mesi.

I periodici controlli clinici e laboratoristici hanno mostrato stabilità del quadro epatico. Il fabbisogno insulinico necessario prima della diagnosi era pari a 1 UI/Kg/die; per mantenere un buon controllo metabolico, durante il trattamento steroideo, il fabbisogno insulinico è stato progressivamente aumentato fino ad un massimo di 3 UI/kg/die. Attualmente Michele assume Prednisone 5 mg/die con un fabbisogno insulinico pari a 1,5 UI/Kg/die. Si segnala, inoltre, negli anni dopo la diagnosi progressivo aumento del Body Mass Index (BMI) da 24 a 31 Kg/m².

L'AIH e il DM1 sono due patologie ad eziopatogenesi autoimmune, la cui coesistenza è raramente descritta in età pediatrica; entrambe possono causare uno scarso controllo metabolico, imputabile in prima istanza alla terapia con steroide responsabile di insulino-resistenza e aumento della gluconeogenesi epatica. Inoltre, l'iperglicemia può rappresentare una complicanza della malattia epatica cronica.

I pazienti affetti da DMT1 ed epatite autoimmune necessitano di una stretta sorveglianza da parte di un team multidisciplinare, con particolare riguardo alla gestione della terapia insulinica e ad un corretto stile di vita, per evitare l'insorgenza di altre patologie correlate.

75 - CASO CLINICO: UN DIABETE DA OVERLAP?

Sara Monaco (1) - Pietro Lazzeroni (2) - Brunella Iovane (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale Maggiore di Parma, PARMA, Italia (1) - Servizio di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile-Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, PARMA, Italia (2)

Il diabete MODY è una rara forma di diabete monogenico a trasmissione autosomica dominante, tipicamente ad insorgenza in età adolescenziale o nei giovani adulti. Presentiamo il caso di una ragazza affetta da MODY 3, per la quale lo scarso controllo metabolico ha reso necessario diverse modifiche terapeutiche.

Esordio all'età di 15 anni, con riscontro di iperglicemia (405 mg/dl) con HB1Ac pari a 152 mmol/mol ad esami eseguiti per poliuria e polidipsia insorte nei 4 mesi precedenti. Non acidosi metabolica e concentrazioni di C-peptide inferiori alla norma (0.66 mg/ml). BMI alla diagnosi pari a 27,7 Kg/m² (>95° centile secondo Cacciari). Gli esami di approfondimento hanno rilevato negatività degli anticorpi specifici e dei loci HLA suscettibili per DM 1, mentre le indagini molecolari per i geni MODY hanno rilevato la presenza di una delezione in eterozigosi a carico dell'esone 4 del gene HNF1A, classificata come probabilmente patogenetica, ed una mutazione missenso in eterozigosi nell'esone 8 del gene WFS-1, classificata come di incerto significato. Alla luce della diagnosi di MODY 3 e in considerazione del controllo metabolico non adeguato con lo schema di terapia insulinica basal-bolus, è stato eseguito switch ad un trattamento orale con Sulfanilurea. Nonostante un significativo incremento dei valori di C-peptide (3,27 ng/ml), non è stato possibile ottenere un miglioramento del controllo glicemico. Dato l'eccesso ponderale, al fine di migliorare la sensibilità insulinica, la Sulfanilurea è stata associata a Metformina e ad analogo basale (Insulina degludec) senza efficacia. È stato possibile ottenere un buon controllo unicamente con l'utilizzo di un trattamento insulinico mediante microinfusore.

Abbiamo ipotizzato che lo scarso controllo della malattia con le sulfaniluree, efficaci come primo approccio nei pazienti con MODY 3, potrebbe essere giustificato dalla presenza di uno stato di insulino-resistenza legato all'eccesso ponderale e dall'associazione delle mutazioni genetiche descritte nella nostra paziente; la letteratura mostra come mutazioni di WFS-1 possono causare forme di DM anche non sindromico. Per quanto la mutazione di WFS-1 descritta nel nostro non sia stata precedentemente associata a fenotipo patologico, non è possibile escludere un suo ruolo nella patogenesi e nel decorso della patologia.

77 - Caso clinico: Due bambini con Diabete mellito tipo 1 e carcinoma della tiroide

Francesco Paolo Malvone (1) - Ludovica Fedi (1) - Alessandro Fierro (1) - Francesca Di Candia (1) - Martina Di Meo (1) - Enza Mozzillo (1) - Adriana Franzese (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (1)

Presentazione del caso: Negli adulti, è stato segnalato aumentato rischio di insorgenza di carcinoma tiroideo in pazienti affetti da diabete tipo 1 (DT1), sia isolato, sia quando associato a tiroidite autoimmune di Hashimoto (TA) (1). Presentiamo due casi di bambini affetti da DT1 nei quali è stato diagnosticato un carcinoma papillare della tiroide:

O.A., 7 anni, sesso femminile, esordio contemporaneo di DT1 e TA; D.G.S., 6 anni, sesso maschile, esordio di DT1. O.A., tre anni dopo l'esordio, all'ecografia di controllo mostrava nodulo di 11x9 mm, solido, irregolare e ipoecogeno in regione laterocervicale destra.

D.G.S., tre anni dopo l'esordio, ad una visita ambulatoriale di routine, mostrava riscontro alla palpazione del collo di una piccola tumefazione.

Ipotesi diagnostiche: l'ipotesi diagnostica formulata è stata per O.A. quella di sospetta neoplasia tiroidea; per D.S.G. è stata quella di TA.

Indagini di I e II livello: OA praticava agoaspirato (TIR4), tiroidectomia totale con linfonodectomia ed esame istologico che mostrava carcinoma papillare. D.G.S praticava ecografia collo che mostrava un nodulo tiroideo ipoecogeno di 8x6 mm nel terzo medio del lobo sinistro. Venivano praticati esami ematochimici che mostravano eutiroidismo e autoanticorpi tiroidei negativi. Veniva consigliato monitoraggio ecografico dopo 12 mesi. L'ecografia dell'anno successivo evidenziava aumento delle dimensioni (13x8mm) del nodulo con presenza di vascolarizzazione sospetta, praticava agoaspirato che mostrava carcinoma papillare TIR5.

Diagnosi ed eventuale terapia: O.A. riceveva diagnosi di carcinoma papillare tiroideo, stadio T1bN1, per cui veniva praticata tiroidectomia ed iniziata terapia sostitutiva con L-Tiroxina.

G.D.S. riceveva diagnosi di carcinoma papillare tiroideo, stadio 4, per cui effettuava tiroidectomia totale ed iniziava radioiodoterapia.

Ad oggi non è dimostrabile alcuna correlazione tra il DT1, la TA e il carcinoma papillare tiroideo in età pediatrica. Considerando la rarità di questa neoplasia in età pediatrica e non essendo l'esame obiettivo in grado di identificare i noduli sospetti (2), potrebbe essere utile effettuare screening con ecografia tiroidea in tutti i pazienti con DT1 per assicurare una diagnosi precoce, un trattamento adeguato e una prognosi favorevole.

Referenze:

- 1) Current Diabetes Reviews **Volume 16, Issue 7, 2020.**
- 2) THYROID, 2015 DOI: [10.1089/thy.2014.0335](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335)

78 - Miglioramento del controllo glicemico nei pazienti pediatrici e giovani adulti affetti da diabete mellito tipo 1 durante la pandemia da COVID-19: ruolo della telemedicina.

Brunella Iovane (1) - Pietro Lazzeroni (1) - Matteo Motta (2) - Sara Monaco (2) - Servizio di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile-Ospedale Maggiore di Parma, PARMA, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale Maggiore di Parma, PARMA, Italia (2)

Introduzione. La pandemia da COVID-19 ha determinato un profondo impatto nella quotidianità e nel follow-up delle persone affette da diabete mellito di tipo 1 (DM1). In tale contesto, la telemedicina ha rappresentato uno strumento importante per garantire un'adeguata gestione di tali pazienti. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare il controllo metabolico prima e dopo il periodo di *lockdown*, per studiare l'impatto delle misure restrittive e della gestione della patologia in telemedicina sull'andamento glicemico dei nostri pazienti. **Materiali e metodi.** Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo, arruolando bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da DM1 e seguiti presso il nostro Servizio di Diabetologia Pediatrica. Per ogni paziente abbiamo raccolto i seguenti dati: età, genere, etnia, parametri antropometrici, durata della patologia, tipo di monitoraggio glicemico utilizzato, tipo di trattamento insulinico effettuato, dose totale giornaliera di insulina, tipologia e numero dei contatti con il Centro e controllo metabolico valutato attraverso la determinazione della HbA1c capillare.

Risultati. Sono stati arruolati 139 pazienti, con età media 13,9 anni. Durante il *lockdown* abbiamo assistito ad un incremento significativo dei contatti in telemedicina tra i pazienti e il team di cura.

Il controllo glicometabolico è globalmente migliorato durante il *lockdown* (HbA1c media pre-*lockdown* 64.4 □ 15.61 mmol/mol *versus* 60.7 □ 11.54 mmol/mol post *lockdown*; $p=0.002$), senza variazioni significative del fabbisogno insulinico. I pazienti con una patologia scarsamente controllata hanno mostrato un miglioramento maggiore. Infine, abbiamo assistito ad una riduzione significativa delle ore settimanali di attività fisica eseguita, senza un peggioramento del BMI z-score.

Conclusioni. Il nostro lavoro mostra un miglioramento globale dell'HbA1c media nei pazienti affetti da DM1 durante il *lockdown*, con un risultato migliore per i pazienti con un controllo precedente non soddisfacente. Nel nostro contesto, nonostante le misure restrittive imposte per il controllo della pandemia e le limitazioni logistiche ad essa correlate, il controllo glicemico dei pazienti affetti da DM1 è migliorato, ed è possibile speculare che tale fenomeno dipenda sia da un maggiore controllo parentale dei pazienti pediatrici durante la pandemia che dalla possibilità di mantenere una stretta sorveglianza da parte del team di cura attraverso gli strumenti della telemedicina.

87 - INCREMENTO DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA) DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

Marilea Lezzi (1) - Marta Bassi (1) - Nicola Minuto (1) - Alberto Gaiero (2) - Graziella Fichera (2) - Riccardo Borea (3) - Maria Grazia Calevo (4) - Mohamad Maghnie (1) - Giuseppe d'Annunzio (1) - IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, Genova, Italia (1) - Ospedale San Paolo, UO Pediatria, Savona, Italia (2) - Ospedale Sanremo-Imperia, UO Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Sanremo-Imperia, Italia (3) - IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Servizio Epidemiologia e Biostatistica, Genova, Italia (4)

Introduzione: La DKA (glicemia random >250 mg/dl, pH <7.3 e bicarbonati <15 mEq/l) indica lo scompenso metabolico secondario ad una prolungata carenza di insulina e può manifestarsi sia all'esordio clinico del diabete mellito di tipo 1 (DM1) o successivamente. La gravità della DKA correla frequentemente con un ritardo diagnostico ed espone il paziente a gravissimi rischi. Una diagnosi tempestiva è fondamentale per prevenirne le complicanze e le sequele.

Obiettivi: Confrontare la frequenza di DKA all'esordio in bambini e adolescenti nella nostra regione tra il periodo di lockdown/post-lockdown e i due anni precedenti, al fine di valutare l'eventuale effetto della pandemia.

Metodi: Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati all'esordio di DM1 (glicemia, pH, HbA1c) dei pazienti pediatrici con diagnosi di DM1 nella nostra regione negli anni 2018 (periodo A), 2019 (sino al 23/02/2020, periodo B) e 2020-2021 (dal 24/02/2020 al 31/03/2021, periodo C).

Risultati: Abbiamo registrato 99 nuovi casi di DM1 dal 01/01/2018 al 31/03/2021 (31 periodo A, 32 periodo B, 36 periodo C). L'età media era in graduale riduzione: 10.3 ± 4.4 anni ($M \pm DS$) nel periodo A, 8.2 ± 3.7 anni nel periodo B e 8.8 ± 4.7 anni nel periodo C ($p=0.02$). Il pH medio era 7.29 ± 0.14 nel periodo A, 7.27 ± 0.17 nel periodo B e 7.21 ± 0.17 nel periodo C ($p=0.06$). Nessuna differenza significativa è stata rilevata tra i livelli di HbA1c nei tre periodi. La frequenza di DKA è risultata significativamente maggiore in corso di lockdown. In particolare, il confronto fra presenza/assenza di DKA era nel periodo A 32.3% vs 67.7%, nel periodo B 42.9% vs 57.1% e nel periodo C 57.6% vs 42.4%, rispettivamente ($p=0.05$).

Conclusioni: La frequenza di DKA all'esordio di DM1 è aumentata significativamente durante la pandemia, anche con grave compromissione clinica, pur in assenza di una maggiore numerosità di casi, osservazione condivisa con altre realtà diabetologiche. Ipotizziamo che un ritardo diagnostico secondario alle restrizioni imposte dal lockdown e il ridotto accesso alle strutture sanitarie possano esserne responsabili. Al fine di prevenire le conseguenze anche gravi della DKA, una campagna di sensibilizzazione medica e sociale è fondamentale.

110 - INTERVENTO PSICOLOGICO CON I GENITORI DI BAMBINI AFFETTI DA DM1: UN'ESPERIENZA DI GRUPPO (DATI PRELIMINARI)

Valentina Giacalone (1) - Maria Stella Epifanio (1) - Carmelinda Cavallaro (2) - Sebastiano Billone (2) - Claudio Montante (2) - Maria Liuzzo Scorpo (2) - Francesco Sammarco (3) - Francesca Cardella (4) - Università di Palermo, Università di Palermo/ Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche, Dell'Esercizio Fisico e della Formazione, Palermo, Italia (1) - Scuola di Specializzazione di Pediatria/SIP, Osp. dei Bambini G. Di Cristina/Università di Palermo/Dipartimento di Pediatria, Palermo, Italia (2) - Presidente Associazione Diabetici V. Castelli Palermo, Osp. dei Bambini G. Di Cristina, Palermo, Italia (3) - CRR Diabetologia Pediatrica Palermo/SIP-SIEDP, Osp. dei Bambini G. Di Cristina/Dipartimento Pediatria ARNAS Palermo, Palermo, Italia (4)

OBIETTIVO

La Diagnosi di T1DM produce importanti cambiamenti nello stile di vita di tutto il nucleo familiare presentando sfide specifiche per ogni fase dello sviluppo . L'adattamento positivo alla patologia cronica, così come un maggior senso di competenza della gestione nelle sue esigenze quotidiane sono fondamentali per la capacità dei genitori di affrontare con successo la malattia del figlio . Obiettivo del nostro studio è stato valutare come un supporto psicologico e psicoeducazionale di gruppo rivolto ai genitori favorisca la riduzione dello stress percepito relativo alla gestione della malattia migliorando la capacità di fronteggiarla .

METODO.

La metodologia di ricerca adottata è di tipo single case, un metodo misto che integra i dati qualitativi e quantitativi ottenuti. Sono stati proposti 8 incontri di supporto psicologico della durata di 1 ora e ½, condotti da una psicoterapeuta di gruppo che sono stati rivolti a genitori di pre-adolescenti/adolescenti con diagnosi di T1DM. Ai genitori, 5 coppie e un genitore-donna separata, sono stati somministrati il PSI-SF (Parenting Stress Index) per la valutazione dello stress genitoriale, la TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale) per la valutazione della eventuale presenza di tratti Alessitimici e il COPE-NVI (Coping Orientation to Problems Experience) per la valutazione delle strategie di coping, prima dell'inizio degli incontri e dopo l'ultimo incontro.

RISULTATI.

I risultati dei test mostrano andamenti differenziati nei partecipanti, con una generale tendenza al decremento dello stress, della difficoltà a riconoscere ed esprimere le proprie emozioni e all'aumento della percezione del sostegno sociale e dell'attitudine positiva come strategia di coping.

CONCLUSIONI.

In linea con la letteratura, emerge come gruppi di supporto per i genitori debbano essere parte integrante nel percorso di cura dei bambini e adolescenti affetti da Diabete Mellito di Tipo I (Pate, 2015).

198 - "CASO CLINICO: UN ANELLO E' PER SEMPRE:?"

Lorenzo Ciavola (1) - Marialuisa Labate (1) - Pietro Lazzeroni (2) - Brunella Iovane (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia (1) - Azienda Ospedaliero-Universitaria/ Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Maggiore di Parma, Parma, Italia (2)

Giada, 17 anni, affetta da diabete mellito di tipo 1 (DMT1), insorto con un quadro di chetoacidosi lieve, trattata secondo protocollo SIEDP, nel 2012. Attualmente in terapia insulinica secondo schema basal bolus (Tresiba e Lantus) e monitoraggio glicemico tramite sensore FreeStyle LIBRE. Negli anni Giada ha sempre mantenuto un buon controllo glicemico (media dei valori di HbA1c negli anni pari a 7,3%). Dal 2009 in follow-up laboratoristico e strumentale con riscontro di aumento degli anticorpi anti-tireoperossidasi con funzionalità tiroidea ai limiti di norma; attualmente non in terapia sostitutiva.

A settembre 2020, comparsa di lesione anulare asintomatica con lieve iperemia periferica sul dorso del piede destro, per la quale Giada eseguiva consulenza ortopedica con consiglio all'esecuzione di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), che mostrava un ispessimento dei tessuti molli sottocutanei con focale alterazione dell'intensità di segnale a margini mal definiti, caratterizzata da impregnazione contrastografica. Successivamente eseguiva consulenza dermatologica che, nel dubbio diagnostico tra una lesione da traumatismo continuo o da necrobiosi lipoidea, consigliava l'esecuzione di biopsia incisionale. Tale esame istologico ha posto diagnosi di granuloma anulare interstiziale. Pertanto, veniva intrapresa terapia corticosteroidica topica, che ad oggi non ha apportato modifiche alla lesione di partenza.

Il granuloma anulare (GA) è una rara dermatite idiopatica benigna ad eziologia sconosciuta, che generalmente si manifesta con lesioni nodulari uniche o multiple di dimensioni variabili, caratterizzate dallo sviluppo di papule disposte secondo schema anulare, localizzate principalmente al dorso delle mani e/o piedi. Il GA è considerato una condizione benigna autolimitante, a risoluzione spontanea nel giro di 1-2 anni. Il trattamento può essere intrapreso per lesioni sintomatiche o ragioni estetiche, sebbene in realtà non sia disponibile alcun trattamento standardizzato. La forma localizzata è gestita con steroidi topici o iniezione intralesionale, immunomodulatori topici, laserterapia o crioterapia.

Anche se la patogenesi di GA rimane sconosciuta, la sua associazione con DMT1 potrebbe non essere casuale. Pertanto, è utile prendere in considerazione tale associazione per evitare l'esecuzione di test diagnostici non necessari ed invasivi, e quindi una terapia inappropriata.

220 - Transizione dei giovani con diabete verso l'età adulta: l'esperienza della Sicilia Centro-Meridionale

SABRINA SCELFO (1) - ALFONSO LA LOGGIA (1) - AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE, Unità Operativa Dipartimentale di Diabetologia e Obesità in Età Evolutiva, Centro di Riferimento Regionale, CALTANISSETTA, Italia (1)

INTRODUZIONE La transizione dalla Diabetologia Pediatrica (DP) alla Diabetologia dell'Adulto (DA) rappresenta un momento difficile nella gestione dei pazienti. L'attivazione di un percorso assistenziale strutturato e condiviso (team di transizione sec. linee-guida SIEDP-AMD-SID), facilita il graduale passaggio limitando dispersione pazienti e rischio complicanze.

OBIETTIVO Valutare andamento/esito del percorso di transizione dalla DP alla DA.

METODI Raccolta dati su tempistiche e modalità di transizione (maggiore età 2013-2019).

RISULTATI Lo studio ha coinvolto 98 pazienti maggiorenni (55% maschi) con diverse forme di diabete (90% tipo1, 4% tipo2, 6% genetico). Il campione è stato suddiviso in due gruppi: 44% dei pazienti rimasti in carico alla DP dopo i 18 anni (età 23.5 ± 5.7 , anni di diabete 12.4 ± 5.3) e 56% transitati alla DA (età 21.7 ± 3.6 , anni di diabete 11.6 ± 5.9). In relazione a tempistiche, modalità ed esito della transizione è emerso: il 30% dei pazienti (età 18-23 anni) non ha iniziato l'iter, già proposto e programmato; è seguito dalla DP con follow up semestrale/annuale in attesa del trasferimento alla DA; il 14% ha provato il passaggio alla DA ma è ritornato alla DP (7% assistiti sporadicamente e 7% seguiti in intramoenia); il 38% è transitato alla DA (ma solo nel 13% dei casi la transizione è stata guidata dalla DP e nel 5% si è realizzata con DA del bacino sanitario di riferimento); nel 18% dei pazienti la transizione è esitata in drop-out.

CONCLUSIONI Il presente lavoro conferma la debolezza del percorso, strutturato sulle linee guida clinico-scientifiche, ma che tiene poco conto delle variegate realtà territoriali. La scarsa integrazione istituzionale tra DP e DA e la carenza di servizi di riferimento per adulti organizzati in *day service* si traduce spesso nella dispersione dei pazienti o nel loro ritorno alla DP, con rischio di drop out dal sistema di cure. Esiti migliori sembrano registrarsi per i pazienti che si spostano dall'area di residenza per motivi familiari, di studio o di lavoro. Emerge la necessità, per facilitare la transizione, di progettare e attivare protocolli condivisi semplici, rispettosi delle linee guida, ma elasticamente modulati localmente, da verificare periodicamente, al fine di ottimizzare tempi e procedure.

3 - Valutazione dell'immunofenotipo in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 in luna di miele

Chiara Mameli (1) - CRISTIAN LORETELLI (2) - Ahmed Abdelsalam (2) - AGNESE PETITTI (1) - GIUSEPPE CANNALIRE (3) - MADDALENA MACEDONI (1) - SARA RIBONI (3) - FRANCESCA CHIARA REDAELLI (1) - GIULIA SMYLIE (1) - GIACOMO BIASUCCI (3) - GIANVINCENZO ZUCCOTTI (1) - PAOLO FIORINA (2) - ASST-FBF.SACCO, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, MILANO, Italia (1) - Centro di Riferimento Internazionale sul T1D, Centro di Ricerca Pediatrica "Romeo ed Enrica Invernizzi", Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, MILANO, Italia (2) - AUSL PC, U.O. Pediatria e Neonatologia, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, PIACENZA, Italia (3)

Obiettivi: Lo scopo di questo studio è valutare l'immunofenotipo di bambini e adolescenti con diabete tipo 1 (T1DM), di età compresa tra 3 e 24 anni, che presentano una fase di luna di miele prolungata > 9 mesi (gruppo Ext HM), confrontandolo con pazienti non più in luna di miele (gruppo T1DM) e con soggetti sani (gruppo CTRL).

Metodi. Al reclutamento per ciascun soggetto affetto da T1DM sono stati raccolti: durata di malattia, fabbisogno insulinico, c-peptide, emoglobina glicata e calcolata la formula IDAA1C. Il gruppo Ext HM presentava un C-peptide $\geq 0,3$ nmol/l e una formula IDAA1C ≤ 9 mentre il gruppo T1DM presentava un C-peptide $< 0,3$ nmol/l e un IDAA1C > 9 . Tutti i soggetti reclutati hanno effettuato un prelievo ematico con isolamento delle cellule mononucleate da sangue periferico per la caratterizzazione del profilo immunologico cellulare mediante citofluorimetria e citochinico tramite metodica immunomagnetica.

Risultati: Abbiamo arruolato 45 soggetti (15 per gruppo Ext HM, T1DM, CTRL), 67% femmine, 33% maschi; età media 12.2 ± 1.4 anni. Durata di malattia: 31.8 ± 7.5 mesi Ext HM vs 31.2 ± 6.9 mesi T1DM. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra pazienti Ext HM, T1DM e CTRL per quanto riguarda cellule T naïve, effettrici, di memoria centrale o effettrici di memoria, sia CD4⁺ che CD8⁺, né per quanto riguarda il numero di cellule CD4⁺ con polarizzazione Th-1, Th-2, Th-17 e di cellule T-regolatorie. I pazienti del gruppo Ext HM mostrano livelli sierici più elevati di Interleuchina (IL)-2, IL-4, IL-17 e del Fattore di Crescita dei Fibroblasti 2 (FGF2) rispetto sia ai pazienti T1DM che ai CTRL. Alcune citochine pro-infiammatorie (Tumor Necrosis Factor-alfa, IL-8, IL-9) risultano presenti a livelli più elevati nei pazienti con T1DM, indipendentemente dallo stato di remissione, rispetto ai CTRL.

Conclusioni. Citochine come IL-2, IL-4, IL-17 e FGF2 potrebbero costituire il target di strategie terapeutiche per promuovere lo sviluppo e il mantenimento della luna di miele all'esordio di T1DM, mentre altre citochine potrebbero essere utilizzate come target per eventuali strategie di prevenzione secondaria del diabete tipo 1.

14 - Il diabete di tipo 1 in età pediatrica ai tempi del Covid-19: i dati della Rete Diabetologica Pediatrica Lombarda

Chiara Mameli (1) - Andrea Scaramuzza (2) - Maddalena Macedoni (1) - Giuseppe Marano (3) - Giulio Frontino (4) - Ester Luconi (3) - Ciretta Pelliccia (5) - Barbara Felappi (6) - Lucia Paola Guerraggio (7) - Daniele Spiri (8) - Patrizia Macellaro (8) - Francesca Chiara Redaelli (1) - Roberta Cardani (9) - Maria Zampolli (10) - Valeria Calcaterra (11) - Silvia Sordelli (12) - Elena Calzi (13) - Anna Cogliardi (14) - Ilaria Brambilla (15) - Carmelo Pistone (15) - Agnese Petitti (1) - Federica Sandullo (4) - Andrea Rigamonti (4) - Elia Biganzoli (3) - Gian Vincenzo Zuccotti (1) - Riccardo Bonfanti (4) - ASST-FBF-SACCO, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Università degli Studi di Milano, MILANO, Italia ⁽¹⁾ - ASST Cremona, UO Pediatria, Ospedale Maggiore, Cremona, Italia ⁽²⁾ - Laboratory of Medical Statistics, Biometry and Epidemiology "Giulio A. Maccacaro", Department of Clinical Sciences and Community Health & DSRC, Uni, Milano, Italia ⁽³⁾ - Diabetes Research Institute, U.O. Pediatria, Unità di Diabetologia Pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia ⁽⁴⁾ - ASST-PG23, UO Pediatria, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia ⁽⁵⁾ - ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA, UO Pediatria, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia ⁽⁶⁾ - ASST Sette Laghi, UO Pediatria, Ospedale di Tradate, Tradate, Italia ⁽⁷⁾ - ASST Ovest milanese, UO Pediatria, Ospedale di Legnano, Legnano, Italia ⁽⁸⁾ - ASST Sette Laghi, UO Pediatria, Ospedale Del Ponte Varese, Varese, Italia ⁽⁹⁾ - ASST LARIANA, UO Pediatria, Ospedale Sant'Anna, Como, Italia ⁽¹⁰⁾ - Università di Pavia, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, MILANO, Italia ⁽¹¹⁾ - asst mantova, UO Pediatria, Ospedale Carlo Poma, Mantova, Italia ⁽¹²⁾ - ASST Crema, UO Pediatria, Ospedale Maggiore, Crema, Italia ⁽¹³⁾ - ASST LECCO, UO Pediatria, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco, Italia ⁽¹⁴⁾ - Università di Pavia, U.O.C. Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo Pavia, Pavia, Italia ⁽¹⁵⁾

Obiettivi: Descrivere l'epidemiologia e le modalità di presentazione clinica (chetoacidosi, chetoacidosi severe, ricoveri in terapia intensiva) del diabete di tipo 1 (T1D) in età pediatrica in Lombardia durante l'anno 2020 (anno pandemico) confrontandola con i 3 anni precedenti (2017,2018,2019).

Metodi: I diabetologi pediatri hanno fatto Rete tra di loro e 13 diabetologie pediatriche della Regione più colpita dal Covid 19 hanno messo a disposizione per la prima volta i dati sulle diagnosi di T1D e di chetoacidosi (DKA) all'esordio nel periodo 1 gennaio 2017- 31 dicembre 2020. Dato che tutti i bambini con diabete vengono ricoverati e difficilmente escono da questa Rete, pur in assenza di una fonte secondaria di diagnosi (esenzioni diabete), è stato possibile descrivere l'epidemiologia del T1D nella Regione Lombardia.

Risultati: Le nuove diagnosi sono state 256 nel 2020, 231 nel 2019, 191 nel 2018 e 202 nel 2017. Durante il periodo di osservazione il tasso di incidenza è aumentato da 11/100.000 abitanti nel 2018 (I.C. 95%: 10 - 13) a 16/100.000 abitanti nel 2020 (I.C. 95%: 14 - 18). Si riscontrano significative differenze tra tassi degli anni 2020 e 2017 (p 0.01) e i tassi degli anni 2020 e 2018 (p 0.002). L'età media all'esordio è rimasta stabile negli anni (8.5 anni) senza differenze di sesso. Sono presenti 2 picchi di incidenza (4 e 11 anni). La frequenza DKA è stata la più alta nel 2020 (43,5%) rispetto agli anni precedenti (36,9% nel 2019, 39,8% nel 2018, 36,5% nel 2017). Il 17% degli esordi nel 2020 ha presentato DKA severa (2017-2019: 12,9%-12,1%). Il numero dei ricoveri in terapia intensiva pediatrica è aumentato dal 4.2% nel 2017 al 8.4% nel 2020. E' stato segnalato un caso di edema cerebrale lieve mentre non sono stati riportati decessi legati al T1D.

Conclusioni: Abbiamo osservato un trend in aumento del T1D. Il 2020 è stato l'anno con il maggior numero di esordi, un aumento delle DKA, delle DKA severe e dei ricoveri in terapia intensiva pediatrica rispetto ai 3 anni precedenti.

20 - Tandem T Slim X2: tecnologia Control-IQ e Control-IQ in modalità sonno per 24 ore/die a confronto in pazienti pediatrici con DM1

Sara Monti ⁽¹⁾ - Vanna Graziani ⁽²⁾ - Benedetta Vestrucci ⁽¹⁾ - Caterina Spada ⁽¹⁾ - Alessandra Buono ⁽³⁾ - Tosca Suprani ⁽²⁾ - UO Pediatria, Ospedale Bufalini Dipartimento Materno-infantile, Cesena, Italia ⁽¹⁾ - UO Pediatria, Ospedale Santa Maria delle Croci Dipartimento Materno-infantile, Ravenna, Italia ⁽²⁾ - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia ⁽³⁾

La tecnologia Control-IQ (CIQ) previene iper e ipoglicemie, mantenendo i valori glicemici tra 112 e 160 mg/dL aumentando l'erogazione della basale e fornendo boli automatici a differenza della Basal-IQ (BIQ) che preveniva solo le ipoglicemie. La CIQ permette la modalità sonno che mantiene l'intervallo glicemico tra 112 e 120 mg/dL modificando l'erogazione di insulina basale senza effettuare boli automatici.

Lo studio mette a confronto la tecnologia BIQ con CIQ e con CIQ in sonno impostata per 24 ore/die.

Obiettivi: verificare se la tecnologia CIQ in sonno per 24 ore determina un miglioramento del controllo metabolico.

Metodi: lo studio è stato condotto su 24 ragazzi (16 femmine e 9 maschi) di età compresa fra 6 e 18 anni (età media 11.6), con durata di malattia superiore ai 2 anni e con tempo di utilizzo del sensore maggiore di 95%.

Sono stati valutati tutti i pazienti per un mese in BIQ e successivamente sono stati suddivisi in due gruppi. Il gruppo 1 ha utilizzato lo strumento con tecnologia CIQ, il gruppo 2 ha utilizzato la tecnologia CIQ in modalità sonno per 24 ore/die; dopo un mese i due gruppi sono stati invertiti. Entrambi i gruppi hanno utilizzato la funzione sport e bolo esteso. Sono stati valutati e messi a confronto i seguenti parametri: insulina media giornaliera, Glucose management index, Glicemia Media, Deviazione Standard, Coefficiente di Variazione (CV), Time in Range (TIR) 70-180, Time above Range >180 e >250, Time below Range < 70 e <54.

Sono stati elaborati i dati a livello statistico secondo il metodo Kruskal-Wallis test .

Risultati: i parametri valutati con CIQ hanno dimostrato significatività statistica nel confronto con BIQ. Il confronto tra CIQ e CIQ in sonno per 24 ore/die non ha mostrato significatività statistica per nessun parametro considerato (Mann-Whitney test), ma tutti i parametri sono risultati migliori in CIQ sonno per 24 ore.

Conclusioni: la tecnologia CIQ sonno per 24 ore consente un miglior controllo metabolico, non statisticamente significativo, con riduzione del CV e aumento del TIR, rispetto alla CIQ.

La non significatività statistica potrebbe essere dovuta alla scarsa numerosità del campione.

21 - Il CHO Counting all'esordio del diabete tipo 1 in età pediatrica

Sara Monti ⁽¹⁾ - Vanna Graziani ⁽²⁾ - Benedetta Vestrucci ⁽¹⁾ - Adriana Fumarola ⁽³⁾ - Alessandra Buono ⁽⁴⁾ - Emanuela Ravaioli ⁽⁵⁾ - Barbara Novelli ⁽⁶⁾ - Tosca Suprani ⁽²⁾ - UO Pediatria, Ospedale Bufalini Dipartimento Materno-infantile, Cesena, Italia ⁽¹⁾ - UO Pediatria, Ospedale Santa Maria delle Croci Dipartimento Materno-infantile, Ravenna, Italia ⁽²⁾ - UO Pediatria, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara, Italia ⁽³⁾ - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia ⁽⁴⁾ - Servizio di Dietetica e Nutrizione, Ospedale Bufalini, Cesena, Italia ⁽⁵⁾ - Servizio di Psicologia, Ospedale Bufalini, Cesena, Italia ⁽⁶⁾

Abbiamo effettuato uno studio clinico-epidemiologico retrospettivo mettendo a confronto 4 Centri di diabetologia pediatrica della nostra regione, due dei quali all'esordio utilizzano dosi fisse di insulina preprandiale (gruppo 1) e due che utilizzano da subito il CHO counting (gruppo 2).

Obiettivo primario: verificare se l'insegnamento del CHO Counting sin dall'esordio sia in grado di modificare la durata del ricovero.

Obiettivo secondario: verificare se la conoscenza e l'applicazione del metodo del calcolo dei carboidrati sin dall'esordio sia in grado di modificare a 6 e a 12 mesi la HbA1c, il BMI, il fabbisogno di insulina, oltre che la percezione dello stress associato all'evento esordio utilizzando il Davidson Trauma Scale (DST).

Metodi: sono stati esaminati 116 pazienti di cui 59 maschi e 57 femmine con età all'esordio compresa tra 1 anno e 17 anni (età media 8 anni e 7 mesi).

Risultati: è stata rilevata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) nella durata del ricovero nei pazienti formati al CHO Counting. La durata media di ricovero nei pazienti del gruppo 1 e del gruppo 2 è risultata rispettivamente di 7,3 giorni e 3,1 giorni di degenza.

E' stata rilevata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) per il valore di HbA1c con valori inferiori nei pazienti che eseguono il calcolo dei carboidrati sin dall'esordio, sia a 6 che a 12 mesi dall'esordio (56,5 e 55,5 mmol/mol nel gruppo 1, 45,2 e 47,4 mmol/mol nel gruppo 2).

Non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa per il BMI e per il fabbisogno insulinico giornaliero nei due gruppi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nemmeno per il DST nei due gruppi, tuttavia la percezione dello stress associato all'evento esordio da parte dei caregivers risulta minore nel gruppo 2 (DST 24,3) rispetto al gruppo 1 (DST 38,8).

Conclusioni: il CHO Counting è una diversa modalità di approccio al paziente con DM1 all'esordio, che consente una riduzione della durata del ricovero alla diagnosi oltre che un miglioramento del controllo metabolico e una percezione meno stressante dell'evento "esordio".

38 - L'assistenza ai bambini/adolescenti con diabete al tempo del Covid19: una nuova esperienza psicoeducazionale

Benedetta Mainetti ⁽¹⁾ - Teresa Ilaria Ercolanese ⁽¹⁾ - Antonella Liverani ⁽¹⁾ - enrico valletta ⁽¹⁾ - AUSL Romagna, Osp. "G.B.Morgagni-L.Pierantoni", UO Pediatria, Forlì, Italia ⁽¹⁾

Quando in Italia è scattato il lockdown, conseguente all'epidemia di Sars-Covid19, anche il nostro ambulatorio di diabetologia pediatrica si è dovuto riorganizzare per proseguire l'assistenza ai nostri pazienti mediante la telemedicina. Oltre al monitoraggio clinico, abbiamo cercato di proseguire l'attività psicoeducazionale on-line, motivati dall'intento di far sentire la nostra vicinanza, sostenere le famiglie, considerando gli aspetti psicologici ed emotivi messi a dura prova dalla condizione di emergenza: paura, isolamento, condizione di "fragilità".

Metodi: il nostro gruppo era costituito da 45 pz : 14 (5-10anni), 10 (11-14anni), 21 (15-18anni).

Ai primi di marzo, non potendo realizzare in presenza il nostro laboratorio di cucina programmato, servendoci del gruppo di whatsapp, abbiamo proposto un video da seguire, che presentava ricette semplici da attuare in famiglia, con il calcolo dei carboidrati. Da quel momento abbiamo continuato a coinvolgere il gruppo, inviando a cadenza settimanale, una serie di proposte con l'intestazione comune "home made", diversificate per tipo e per fascia di età. Gli appuntamenti proponevano di seguire insieme link adeguatamente selezionati per realizzare a casa: ricette "salutari", giochi di movimento, attività motoria come ballo o ginnastica, e anche attività culturali utilizzando i link "Io Leggo a casa", o "Finestre sull'arte".

Nei mesi successivi abbiamo proposto un questionario ai genitori per valutare lo stile di vita prima, durante e dopo il periodo della quarantena. Il questionario era stato realizzato utilizzando l'applicazione di Google Moduli e quindi creandone una versione telematica facilmente condivisibile online. Abbiamo valutato l'alimentazione, l'esercizio fisico, il tempo libero, l'utilizzo dei social, abbiamo cercato di indagare negli adolescenti i loro stati emotivi

E' stata poi richiesta una valutazione da parte dei genitori sull'intervento messo in atto dal nostro "team" nei tre mesi di lockdown.

Con la ripresa dell'anno scolastico, abbiamo pensato di proseguire il progetto con incontri di gruppo on-line rivolti al gruppo dei bambini (6/11 anni) e al gruppo degli adolescenti (12/16 anni) .

Risultati: dalle risposte del questionario è emerso che alcuni comportamenti critici del lockdown, come la riduzione dell'attività motoria, l'eccessivo utilizzo del cellulare, l'alimentazione più sregolata, soprattutto negli adolescenti, sono proseguiti poi anche nei mesi successivi.

Indagando lo stato emotivo dei nostri ragazzi, è stata segnalata la noia come sentimento predominante, a seguire: l'ansia, la tristezza e la solitudine.

Il lavoro di indagine ha ottenuto un giudizio molto positivo da parte dei genitori, mettendo in evidenza quanto gli stimoli proposti abbiano creato una forma di dialogo dentro la famiglia permettendo una sorta di continuità di cura anche per il diabete.

52 - Valutazione dell'associazione tra apporto alimentare e TIR in bambini e adolescenti con diabete tipo 1

Monica Marino ⁽¹⁾ - Claudio Maffei ⁽²⁾ - Antonietta Chianese ⁽³⁾ - Sara Giorda ⁽⁴⁾ - Dario Iafusco ⁽³⁾ - Antonio Iannilli ⁽¹⁾ - Serena Rollato ⁽³⁾ - Marco Marigliano ⁽²⁾ - Antonella Lorubbio ⁽⁵⁾ - Riccardo Schiaffini ⁽⁵⁾ - Davide Tinti ⁽⁴⁾ - Letizia Tomaselli ⁽⁶⁾ - Rosaria Gesuita ⁽⁷⁾ - Valentino Cherubini ⁽¹⁾ - AOU OSPEDALI RIUNITI ANCONA, DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE, PRESIDIO OSPEDALIERO G.SALESI, Ancona, Italia ⁽¹⁾ - Centro Regionale Specializzato per la Diabetologia Pediatrica Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Ospedale della Donna e del Bambino, Verona, Italia ⁽²⁾ - Università degli Studi della Campania, Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia ⁽³⁾ - AOU Città Della Salute e Della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia ⁽⁴⁾ - Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Università degli studi La Sapienza, Roma, Italia ⁽⁵⁾ - Unità Operativa Endocrinologia, ARNAS Garibaldi Nesima, Diabetologia Endocrinologia Pediatrica, Catania, Italia ⁽⁶⁾ - Università Politecnica delle Marche, Epidemiologia e Statistica Medica, Ancona, Italia ⁽⁷⁾

Obiettivo. Valutare l'associazione tra apporto alimentare giornaliero e il Time in Range (TIR) misurato attraverso il sensore glicemico (CGM) in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (DT1).

Metodi. Questo studio trasversale ha reclutato bambini con DT1, di età 2 - 17 anni, con HbA1c < 86 mmol/mol, che utilizzavano il CGM, nel periodo gennaio 2019-gennaio 2020, in Italia. L'apporto alimentare giornaliero è stato calcolato attraverso la compilazione di un diario alimentare validato di tre giorni. I macronutrienti sono stati espressi in percentuale, rispetto all'introito energetico totale, e sintetizzati attraverso la mediana e l'intervallo interquartile (IQR). Il TIR, ovvero la percentuale di tempo in valori di glicemia compresi tra 70 – 180 mg/dl, è stato rilevato attraverso l'utilizzo del CGM per 15 giorni e il TIR in target è stato definito per TIR>70%. La probabilità di essere in target è stata valutata in funzione delle caratteristiche demografiche e cliniche, attraverso un modello multiplo di regressione logistica; i risultati sono stati espressi come odds ratio (OR) e intervalli di confidenza la 90% (IC90%).

Risultati. Sono stati raccolti i dati per 197 bambini, 53% maschi, 47% utilizzando CSII, età media 11,6 anni (8,6-14,3), HbA1c 55 mmol/mol o 7,2% (48 - 61 mmol/mol o 6,5 – 7,7%). La composizione della dieta dei partecipanti proteine, P 16,9% (14,4-19), SFA 9,6% (7,8-10,9), acidi grassi polinsaturi, PUFA 10,3% (7-14,9), acidi grassi monoinsaturi, MUFA 16,4% (13,8-19,4), CHO 45,9% (42,3-49,1). Il TIR in target è stato osservato nel 28% dei partecipanti. I risultati sono stati sintetizzati attraverso un'analisi di regressione logistica. La probabilità di avere un TIR>70% è significativamente più alta in bambini in età post-puberale, con una minor durata del diabete, che utilizzano il Calcolo dei Carboidrati e che assumono una percentuale di carboidrati totali tra il 40 – 44% e una percentuale di proteine nella dieta superiore al 20%.

Conclusioni. Meno del 30% della popolazione osservata ha raggiunto il TIR>70%.

Un aumento dell'apporto percentuale di proteine nella dieta, a scapito della quantità di carboidrati totali è stato associato a un miglior controllo glicemico, espresso in TIR.

Questo studio sottolinea l'importanza di una adeguata alimentazione e del Calcolo dei Carboidrati nella gestione del bambino e dell'adolescente con DT1.

Tabella 1 – Fattori associate a TIR in target (>70%)

Variabili	OR	90%IC
Età puberale/Post-puberale vs età prepubere	2.79	1.16 - 7.18
Durata del diabete (2.5-6 anni vs <25anni)	0.14	0.05 - 0.35
Durata del diabete (> 6 anni vs <25 anni)	0.11	0.04 - 0.31
Carbo-Counting (Si vs No)	2.94	1.39 - 6.50
CHO totali (40-44% vs <40%)	6.80	2.04 - 26.27
CHO totali (45-50% vs <40%)	2.41	0.71 - 9.29
CHO totali (>50% vs <40%)	1.73	0.42 - 7.42
P(15-20% vs <15%)	2.12	0.88 - 5.42
P(>20% vs <15%)	4.07	1.08 - 15.78

Risultati dell'analisi di regressione logistica

60 - Qualità della Vita e repertorio comportamentale ed emotivo nei pazienti pediatrici con diabete tipo 1

Sara Monti ⁽¹⁾ - Barbara Novelli ⁽²⁾ - Marilena Marzolla ⁽²⁾ - Valentina Baldassarri ⁽²⁾ - Vanna Graziani ⁽³⁾ - Benedetta Vestrucci ⁽¹⁾ - Tosca Suprani ⁽³⁾ - UO Pediatria, Ospedale Bufalini Dipartimento materno-infantile, Cesena, Italia ⁽¹⁾ - Servizio di Psicologia, Ospedale Bufalini, Cesena, Italia ⁽²⁾ - UO Pediatria, Ospedale Santa Maria delle Croci Dipartimento materno-infantile, Ravenna, Italia ⁽³⁾

Obiettivi: Lo studio indaga la Qualità della Vita (QdV) e il repertorio comportamentale ed emotivo nei pazienti pediatrici con diabete tipo 1.

Metodi: Abbiamo arruolato 38 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da diabete di tipo 1 (55% femmine e 45% maschi, età media 12 con durata media del diabete di 6 anni) e 32 genitori, reclutati durante la visita nell'ambulatorio di diabetologia pediatrica.

Al gruppo dei bambini ed a quello dei genitori sono stati somministrati 2 questionari: la versione italiana del Questionnaire for measuring Health-Related Quality of life in children and adolescents (Kindl R), che valuta la QdV in bambini e adolescenti affetti da malattia cronica, e Child Behavior Checklist (CBCL), che offre un profilo del repertorio comportamentale ed emotivo del bambino su 8 scale.

Risultati: Dal Kindl R emerge un buon livello di QdV per entrambi i gruppi. I figli presentano punteggi maggiori dei genitori (t-test per dati appaiati) nella scala Famiglia (p.01)

Alla CBCL nessuna scala raggiunge livelli di rilevanza clinica dal punto di vista psicologico e non ci sono differenze significative tra pazienti e genitori (t-test per dati appaiati). Correlazioni negative significative (r di Pearson, $p < .05$) si riscontrano tra Depressione alla CBCL e numerose aree di QdV (Benessere Emotivo, Benessere Fisico, Autostima, Famiglia, Scuola, Diabete). Le pazienti femmine (t-test per campioni indipendenti) percepiscono un maggior Benessere Fisico ($p = .011$) mentre i maschi presentano valori più alti in Autostima ($p = .028$) oltre che maggiori difficoltà di Attenzione ($p = .001$). I genitori dei figli maschi percepiscono in loro maggior Ansia/Depressione ($p = .008$) e Ritiro ($p = .001$). I pazienti con cattivo compenso glicemico (glicata ≥ 7) hanno punteggi più alti nelle seguenti scale della CBCL: Ansia/Depressione ($p = .002$), Ritiro ($p = .006$), Lamentele Somatiche ($p = .013$), Attenzione ($p = .000$), Comportamenti Delinquenti ($p = .000$).

Conclusioni: Questo studio ha mostrato come i pazienti diabetici e i loro genitori presentino buoni livelli di QdV e non percepiscano difficoltà emotive e comportamentali di rilievo. Oltre a ciò lo studio evidenzia come un buon compenso glicemico si associ ad un miglior repertorio comportamentale ed emotivo.

88 - CARATTERISTICHE PECULIARI DEGLI ESORDI DI DIABETE DI TIPO 1 DIAGNOSTICATI IN CORSO DI PANDEMIA DA COVID-19 IN ETA' PEDIATRICA

Concetta Mastromauro ⁽¹⁾ - Annalisa Blasetti ⁽¹⁾ - Lucio Ceglie ⁽¹⁾ - Nella Polidori ⁽¹⁾ - Francesca Mainieri ⁽¹⁾ - Angelika Mohn ⁽¹⁾ - Francesco Chiarelli ⁽¹⁾ - Cosimo Giannini ⁽¹⁾ - Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti, Italia ⁽¹⁾

Obiettivi: Valutare la frequenza e la gravità delle manifestazioni cliniche all'esordio di diabete di tipo 1 (T1D), in bambini e adolescenti, nel corso della pandemia da COVID-19 rispetto ai cinque anni precedenti.

Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo analizzando i nuovi casi di T1D insorti tra Marzo 2020 ed Aprile 2021 (Gruppo II) confrontati con i casi diagnosticati tra Gennaio 2015 e Febbraio 2020 (Gruppo I). Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con esordio di T1D in altra struttura, con prediabete ed altre forme di diabete. Sono stati esaminati i dati antropometrici e laboratoristici rilevati nel corso della degenza (emogasanalisi, profilo glicemico, funzionalità tiroidea, profilo autoimmune, screening per la celiachia e profilo lipidico). È stata valutata la presenza di chetoacidosi (DKA: pH <7.30) e la sua diversa gravità (DKA grave: pH<7.10; DKA moderata: pH <7.20, DKA lieve: pH < 7.30). Le differenze tra i due gruppi sono state analizzate mediante il test di Mann-Whitney. È stata, peraltro, eseguita una correlazione di Spearman tra i valori di pH e le principali variabili di interesse in tutta la popolazione e nei due gruppi, separatamente.

Risultati: Sono stati reclutati 172 soggetti con T1D (Gruppo I=132 pazienti, con esordio durante il periodo di pandemia da COVID-19; Gruppo II=40 pazienti, con esordio durante il quinquennio precedente). È stata riscontrata una percentuale di soggetti con esordio di diabete non in DKA maggiore nel Gruppo I rispetto al Gruppo II (63.6% vs 45%, $P=0.03$). Inoltre, è stata documentata una percentuale significativamente maggiore di DKA di grado severo nel Gruppo II rispetto al Gruppo I (22.5% vs. 8.4%, $P=0.01$). In aggiunta nel Gruppo II ma non nel gruppo I, i valori di pH sono risultati correlati con i trigliceridi e il rapporto TG/HDL.

Conclusioni: Durante la pandemia da COVID-19 si è assistito ad un aumento del 19% del tasso di esordio in DKA ed in particolare della percentuale di casi di DKA di grado severo rispetto ai cinque anni precedenti. Inoltre, la correlazione del pH con il profilo lipidico potrebbe essere la conseguenza dei cambiamenti dello stile di vita oltre che del ritardo diagnostico in corso di pandemia.

107 - VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELL'USO DEL SISTEMA FGM IN UNA COORTE DI BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 1 IN TRATTAMENTO MULTIINIETTIVO (MDI) NELLA VITA REALE.

Chiara Marino ⁽¹⁾ - Salvatore Bellavia ⁽²⁾ - Maria Ilaria Tirrito ⁽³⁾ - Luisa Di Pasquale ⁽³⁾ - Barbara Torrente ⁽³⁾ - Bintu Ayala Bodione ⁽³⁾ - Giulia Bartolotta ⁽³⁾ - Rosalia Roppolo ⁽⁴⁾ - Francesca Cardella ⁽⁴⁾ - Scuola di Specializzazione di Pediatria/SIP- SIEDP, Osp. dei Bambini G. Di Cristina/Università di Palermo/Dipartimento di Pediatria, Palermo, Italia ⁽¹⁾ - Osp. dei Bambini G. Di Cristina, Osp. dei Bambini G. Di Cristina/Unipa, Palermo, Italia ⁽²⁾ - Scuola di Specializzazione di Pediatria/SIP, Osp. dei Bambini G. Di Cristina/Università di Palermo/Dipartimento di Pediatria, Palermo, Italia ⁽³⁾ - CRR Diabetologia Pediatrica Palermo/SIP-SIEDP, Osp. dei Bambini G. Di Cristina/Dipartimento Pediatria ARNAS Palermo, Palermo, Italia ⁽⁴⁾

OBIETTIVO

Obiettivo dello studio è stato valutare l'utilità del sistema Flash nel miglioramento del compenso glicometabolico (HbA1c %), nella riduzione delle ipoglicemie (<70 mg/dl o 3.9 mmol/l) e nel miglioramento della qualità di vita in real life.

CASISTICA E METODI

Abbiamo condotto uno studio osservazionale, longitudinale, retrospettivo, raccogliendo i dati di 142 soggetti DM1 (83 M e 59 F), (età Mediana 10.4 anni), in trattamento insulinico multiiniettivo (MDI), dal momento in cui è stato loro applicato il sistema FGM fino al mese di dicembre 2019 . Abbiamo valutato:

Parametri clinici: BMI e BMI z-score; Pressione arteriosa; Fabbisogno insulinico ; Quantità di insulina basale e di insulina pre-prandiale (%); Numero di SMBG.

Parametri di laboratorio: HbA1c% ; Assetto lipidico.

Parametri derivati dal software AGP: tempo in range (TIR); tempo sotto range (TUR); tempo sopra range (TOR); numero di scansioni giornaliere; durata degli eventi ipoglicemici, espressa in minuti.

Parametri di variabilità glicemica: Glicemia media \pm deviazione standard (DS); Coefficiente di variazione (CV%);

Parametri di qualità di vita : questionario PedsQL versione 4.0

RISULTATI

Alla fine dell'osservazione (Mediana 18 mesi) abbiamo rilevato una riduzione significativa delle glicemie medie (198 vs 185.5 mg/dl; $P < 0.0005$) ed una riduzione dell'HbA1c% (8,1 vs 7,9% : -0.3% $p = ns$). Il pattern lipidico si è mantenuto costante. Il fabbisogno insulinico è stato incrementato (0.76 vs 0.8 U/Kg/die; $p < 0.005$), a favore dell'insulinizzazione basale (42% vs 44%).

Scaricando i dati del software AGP abbiamo potuto rilevare un significativo aumento del TIR (35% vs 45%; $p < 0.005$) a discapito di una riduzione altrettanto significativa del TOR (59% vs 51%; $p < 0.05$) più evidente nelle femmine. Pressoché invariato, anche se in riduzione, è stato il TUR (4% vs 2%; $p = ns$). Invariato si è mantenuto il CV% (12.8 vs 11.5 %).

E' stato rilevato un incremento significativo del numero di ipoglicemie evidenziate dal sensore FGM (7.5 vs 30; $p < 0,005$), tutte di grado lieve, cui non corrispondeva un incremento del tempo trascorso in ipoglicemia (63 min vs 76 min; $p = ns$), a testimonianza dell'atteggiamento proattivo sviluppatosi nei pazienti e nei loro caregivers.

Il numero delle scansioni/die è rimasto invariato (mediana 13 vs 12; $p = ns$), mentre si è ridotto il n. delle valutazioni glicemiche (mediana 3.56 vs 2 ; $p < 0.025$).

Questo dato ben correla con il miglioramento del PedQL passato da 74.5 a 80, a testimonianza del gradimento del device da parte dei bambini e delle loro famiglie ($p < 0.005$).

Abbiamo infine rilevato una correlazione inversa significativa tra TIR ed HbA1c% ($r = - 0.41$; $p < 0.01$) e tra HbA1c% e durata d'uso del sistema FGM ($r = - 0,21$; $P < 0.05$)

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha dimostrato che il sistema FGM migliora nel tempo il controllo glicemico e la qualità di vita dei bambini e degli adolescenti diabetici in MDI raccomandandone l'uso anche in età pediatrica. L'educazione terapeutica rimane il cardine della terapia per ottenere i migliori risultati possibili.

114 - Elevata incidenza di Diabete tipo 1 tra i bambini di famiglie migranti provenienti dal Nord Africa nella regione Emilia Romagna.

Giulio Maltoni (1) - Lorenzo Iughetti (2) - Barbara Predieri (2) - Patrizia Bruzzi (2) - Brunella Iovane (3) - Pietro Lazzeroni (3) - Vanna Graziani (4) - Tosca Suprani (5) - Sara Monti (5) - Maria Elisabeth Street (6) - Anna Lasagni (6) - Francesca De Luca (7) - Francesca Libertucci (8) - Benedetta Mainetti (9) - Sara Riboni (10) - Paola Sogno Valin (11)

Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, U.O. di Pediatria, IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (1) - U.O. di Pediatria, Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche delle madri, bambini ed adulti, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (2) - Centro di diabetologia del bambino e dell'adolescente, Dipartimento della salute della donna e del bambino, Università di Parma, Parma, Italia (3) - Ospedale Santa Maria Delle Croci, Dipartimento di Pediatria, Ravenna, Italia (4) - Ospedale Bufalini, Dipartimento di Pediatria, Cesena, Italia (5) - Divisione di endocrinologia e diabetologia pediatrica, Dipartimento della madre e del bambino, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia (6) - U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italia (7) - U.O. di Pediatria, Ospedale Infermi, AUSL Romagna, Rimini, Italia (8) - U.O. di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì, Italia (9) - Dipartimento di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia (10) - Dipartimento di Pediatria, Ospedale Santa Maria della Scaletta, Imola, Italia (11)

Elevata incidenza di Diabete tipo 1 tra i bambini di famiglie migranti provenienti dal Nord Africa nella regione Emilia Romagna.

Autore presentante >35 anni

Negli ultimi decenni, molti studi hanno riportato un trend in aumento dell'incidenza del diabete mellito di tipo 1 (DM1). Gli studi sulle popolazioni migranti rappresentano il modello ideale per valutare il ruolo sia fattori ambientali che genetici. Gli obiettivi di questo studio multicentrico sono di valutare nel periodo dal 01/01/2015 al 31/12/2018, in bambini di età compresa 0-14 anni di etnia nordafricana, residenti in Emilia Romagna, 1) l'incidenza di DM1; 2) la presenza di chetoacidosi (DKA); 3) l'età media di insorgenza; 4) la presenza di malattie autoimmuni associate (celiachia e tiroidite autoimmune), confrontandoli con i dati di bambini di origine italiana diagnosticati nel medesimo intervallo d'età e di tempo.

Metodi: I dati clinici ed epidemiologici sull'insorgenza del DM1 nella regione ER sono stati raccolti retrospettivamente da tutti gli 11 centri regionali di diabetologia pediatrica e confrontati utilizzando 3 diverse fonti (Cartelle cliniche dei centri; Dimissioni ospedaliere; Elenco regionale delle esenzioni). L'incidenza cumulativa del DM1 è stata calcolata sulla base del numero dei residenti italiani e di origine nordafricana (suddivisi per paese di provenienza), ottenuti dai dati ufficiali regionali.

Risultati: Sono stati diagnosticati complessivamente 365 nuovi casi di DM1 (Italiani 72%, Nordafricani 14,2%, Altri paesi d'origine 13,4%). L'incidenza cumulativa totale è stata di 15,4/100.000/anno. Nessun trend in aumento è stato complessivamente registrato nel periodo dello studio. I casi di bambini nordafricani hanno mostrato un'incidenza cumulativa di 53,8/100.000/anno, statisticamente significativa rispetto a quella dei soli casi italiani 13,1/100.000/anno ($p < 0,001$). Nessuna differenza per tassi di DKA (Nordafricani 25% vs Italiani 26.2%) ed età media alla diagnosi (Nordafricani 8.1 ± 3.9 aa vs Italiani 8.4 ± 3.7 aa).

La celiachia era presente nel 9.52% degli Italiani e nel 3.84% dei Nordafricani ($p=0.034$). Nessuna differenza per la Tiroidite autoimmune.

Conclusioni: L'incidenza del T1D in età pediatrica (0-14 anni) è risultata significativamente maggiore nella popolazione nordafricana residente nella regione ER rispetto a quella italiana, ma, sorprendentemente, anche rispetto a quella del paese di origine. Un cambiamento post-migratorio significativo nella incidenza della malattia potrebbe essere indicativo di un ruolo predominante di fattori ambientali occidentali che avrebbero quindi giocato un ruolo importante in soggetti con un particolare background genetico.

165 - CASO CLINICO: Effetto di un inibitore delle Tyrosin-Kinasi (Dasatinib) sul controllo metabolico in un adolescente affetto da Diabete tipo 1 e Leucemia Mieloide Cronica

Francesca Levi della Vida (1) - Giulio Maltoni (2) - Daniele Zama (3) - Valeria Di Natale (2) - Maria Elena Cantarini (3) - Alessandra Cassio (2)

Alma Mater Studiorum, Università di Bologna,, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Bologna, Italia (1) - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, U.O. Pediatria, Osp. S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia (2) - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, U.O. Pediatria, Osp. S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia (3)

CASO CLINICO: Effetto di un inibitore delle Tyrosin-Kinasi (Dasatinib) sul controllo metabolico in un adolescente affetto da Diabete tipo 1 e Leucemia Mieloide Cronica

Un ragazzo di 12 anni, affetto da diabete mellito 1 (DM1) e celiachia in terapia multiniettiva e dieta aglutinata, ha presentato una leucocitosi marcata, confermata ai controlli successivi (GB 102.700/mmc, N 77%, L 6%, M 2%,B3%, precursori mieloidi 12%; Hb 11.2 g/dl, piastrine 742.000/mmc). Tramite aspirato midollare, è stata diagnosticata una leucemia mieloide cronica (cromosoma Philadelphia+) ed è stata intrapresa terapia con Dasatinib 100 mg/die, un inibitore delle tyrosin-kinasi (TKi) di seconda generazione, farmaci che hanno migliorato drasticamente la prognosi della malattia. Sfortunatamente, i TKi hanno mostrato avere alcuni effetti nocivi sul metabolismo glucidico, con alterazioni che vanno dal rialzo della glicemia a digiuno al franco diabete e sindrome metabolica. Solo 3 casi sono stati descritti sull'uso di TKi in soggetti con DM1, nessuno con Dasatinib. Per questo motivo, poche settimane prima di iniziare la terapia, è stato posizionato un monitoraggio della glicemia in real-time, dimostrando un controllo metabolico non soddisfacente: Time in range 70-180 mg/dl (TIR) 47.8%, Coefficiente di variazione (CV) 37,5%, ultima HbA1c 8% (64mmol/mol), media HbA1c dei precedenti 12 mesi 8.1%, (65mmol/mol), fabbisogno insulinico 1 u/kg/die.

Dopo poche settimane di trattamento, la conta dei globuli bianchi è tornata alla normalità, ma, sorprendentemente, il controllo metabolico è migliorato progressivamente e stabilmente. Durante il follow up (più di 36 mesi) il TIR ha raggiunto stabilmente il 70%, con CV <36% e valori di HbA1c compresi tra 6,1 e 6,8% (43-51mmol/mol). Anche se in adolescenza, il fabbisogno insulinico è diminuito a 0,8 u/kg/die (-20%). L'utilizzo del sensore potrebbe aver aiutato a migliorare il controllo metabolico, ma appare poco verosimile che abbia avuto effetto sul fabbisogno insulinico. Non essendo stati apportati cambiamenti nelle abitudini alimentari o al tipo di trattamento, tale riduzione potrebbe essere dovuta all'effetto di Dasatinib sull'incremento della secrezione e della sensibilità insulina. Questo è il primo report su Dasatinib in DM1. La terapia si è dimostrata essere sicura con effetti positivi sul controllo del glucosio. I meccanismi non sono ancora chiari e mancano dati sul suo impiego in pazienti con DM1.

Positive effect of Dasatinib on glucose control in an adolescent with type 1 diabetes and chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the dysregulated production and uncontrolled proliferation of mature and maturing granulocytes with fairly normal differentiation. In 95% of cases, it is associated with hyperactivation of a BCR-ABL1 fusion protein (deriving from Philadelphia chromosome, Ph, an oncogenic tyrosine kinase, TK), (1). The recent introduction of TK inhibitors (TKIs) has dramatically changed patients' prognosis (1).

Unfortunately, TKIs have some specific toxicity profiles that include a broad spectrum of glycometabolic alterations, ranging from diabetes mellitus to impaired fasting glucose (IFG) and metabolic syndrome (MS) (2).

CASE REPORT

A 12-year-old boy (Tanner pubertal stage 3), with celiac disease (CD) and T1D since the age of 4 and 9 respectively, presented hyper-leukocytosis during routine controls: White cells up to 102.700/mmc, Neutrophils 77%, Lymphocytes 6%, Monocytes 2%, Basophils 3%, myeloid precursors 12% (metamyelocytes 9%, myelocytes 1%, promyelocytes 2%); Haemoglobin 11.2 g/dl, platelets 742.000/mmc. Following these findings,

he underwent a bone marrow aspirate and a diagnosed Ph+CML (classic p210 BCR-ABL1 fusion protein) in chronic phase was done.

The patient was soon started on Dasatinib 100 mg/day, aTKI of second generation, with complete remission, evaluated by peripheral blood of BCR-ABL1 transcripts by quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR). To date, he is still receiving dasatinib since 42 months.

Because of contrasting data about the effect of TKIs on glucose metabolism, a real-time continuous glucose monitoring device (rt-CGM) was positioned few weeks before starting with the treatment to optimize insulin therapy and daily management. Before Dasatinib administration, glucose control appeared poor (annual median HbA1c 8.1%, 65 mmol/mol), Time in range 70-180 mg/dl (TIR) 47.8% and Coefficient of variation (CV) 37,5%, with an insulin requirement of 1 u/kg/day.

As expected, after few weeks of Dasatinib treatment, white blood cell count rapidly returned to normal, but, surprisingly, glucose control progressively and consistently improved (table 1).

In fact, during follow up, TIR raised stably to 70%, with CV <36% and HbA1c values ranging from 6.1 to 6.8 %. Insulin requirement decreased to 0.8 u/kg/day. No changes in dietary habits or insulin schedule were referred. This is a peculiar case of positive effect of dasatinib on glucose control in an adolescent with T1D and CML. CML is quite uncommon in childhood with an incidence of 0.09/100000 in 15 year-old subjects (3). Moreover, the effect of TKIs, especially Dasatinib, on glucometabolic control is still controversial in literature. A study on animals in 2016 first observed that Dasatinib significantly impaired glucose tolerance in obese mice (3) and, in humans, Dasatinib has been reported to be

associated with hyperglycaemia in patients on TKI therapy without diabetes (B). By contrast, some studies documented some beneficial effects on glucose metabolism in elder subjects with type 2 diabetes (5,).

There are only few case reports on T1D subjects treated with different TKIs: Huda et al. reported the case of a 40 years-old woman with a long-standing T1D who discontinued insulin treatment after Nilotinib therapy for a pancreatic neuroendocrine tumor (6); Salaroli et al. reported the case of a 27 years-old patient with T1D treated with Imatinib for CML who experienced some episodes of hypoglycaemia, so to require insulin dose decreasing (7). Finally, Templeton et al. describe remission of newly diagnosed T1D in a 64 year-old patient treated with Sunitinib for renal cell carcinoma (8).

We can speculate that in subjects with a damage in β -cells function, TKIs could differently affect glucose metabolism. The mechanisms responsible seems to be complex and not still completely clear: Dasatinib, promoting β -cells survival thanks to the increasing activation of antiapoptotic transcription factors (NF- κ B) and the decreasing of the proapoptotic ones (MAPK-JNK) and could be able to enhance insulin secretion and increase insulin sensitivity, inhibiting tumour necrosis factor- α production and endoplasmic reticulum stress (9).

To the best of our knowledge this is the first case reporting the effect on glucose metabolism of Dasatinib on a young boy with T1D and CML.

In our case report a possible confounding factor might be represented by the use of CGM just before the beginning of Dasatinib therapy; CGM is known to help improving glucose control, reducing HbA1c and increasing TIR. However, the decrease of insulin requirement is not affected by the use of technology as it unexpectedly happened nonetheless the adolescents age and pubertal stage of the boy. In conclusion, Dasatinib showed to be safe in treating a young boy with T1D and also have positive effects on glucose control. The mechanisms of Dasatinib on glucose metabolism are still unclear and there is a lack of literature on patients with T1DM treated with TKIs.

BIBLIOGRAPHY

1. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54: 1411–1
2. Iurlo A. et al - Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget*. 2015 Oct 20; 6(32): 33944–3395).

3. Endocrinology. 2016 Nov; 157(11): 4184–4191. Published online 2016 Sep 2. doi: 10.1210/en.2016-1398. The Cancer Drug Dasatinib Increases PGC-1 α in Adipose Tissue but Has Adverse Effects on Glucose Tolerance in Obese Mice. Lykke Sylow, Jonathan Z. Long, Isha A. Lokurkar, Xing Zeng, Erik A. Richter, and Bruce M. Spiegelman
4. Yu L, Liu J, Huang X, Jiang Q. Adverse effects of dasatinib on glucose-lipid metabolism in patients with chronic myeloid leukaemia in the chronic phase. *Sci Rep.* 2019 Nov 26;9(1):17601. doi: 10.1038/s41598-019-54033-0. PMID: 31772301; PMCID: PMC6879732.
5. Ono K, Suzushima H, Watanabe Y, Kikukawa Y, Shimomura T, Furukawa N, Kawaguchi T, Araki E. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2012;51(19):2763-6. doi: 10.2169/internalmedicine.51.8314. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23037470.
6. Huda MS, Amiel SA, Ross P, Aylwin SJ. Tyrosine kinase inhibitor sunitinib allows insulin independence in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(5):e87-e88. doi:10.2337/dc13-2132
7. Fasting Glucose Level Reduction Induced By Imatinib In Chronic Myeloproliferative Disease With TEL-PDGFR β Rearrangement And Type 1 Diabetes A. Salaroli, G. Loglisci, A. Serrao, G. Alimena, M. Breccia
8. Templeton, A. et al. (2008) Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 19, 824–825
9. Tyrosine Kinase Inhibitors and Diabetes: A Novel Treatment Paradigm 1, Leonidas-Nikolaos Diamantopoulos 1, Agathocles Tsatsoulis 2 PMID: 26492832 DOI: 10.1016/j.tem.2015.09.003

209 - Aumento della prevalenza e dell'incidenza del Diabete di Tipo 1 nella popolazione pediatrica della Regione Veneto nel 2015-2020

Marco Marigliano (1) - Valentina Mancioffi (1) - Claudia Piona (1) - Anita Morandi (1) - Elena Fornari (1) - Alberto Sabbion (1) - Giovanna Contreas (1) - Francesco Avossa (2) - Ugo Fedeli (2) - Claudio Maffei (1)

Università degli Studi di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Ospedale Donna e Bambino - Università degli Studi di Verona, Verona, Italia (1) - Dipartimento di Epidemiologia, Regione Veneto, Padova, Italia (2)

Aumento della prevalenza e dell'incidenza del Diabete di Tipo 1 nella popolazione pediatrica della Regione Veneto nel 2015-2020

Obiettivi

Lo scopo di questo studio è di valutare la prevalenza e l'incidenza del DT1 nella Regione Veneto nella popolazione residente di età 0-18 anni nel periodo 2015-2020.

Metodi

Sono stati calcolati l'incidenza del DT1 nel periodo 2015-2019 e la prevalenza da gennaio 2016 a gennaio 2020. Le fonti dei dati sono le banche dati sanitarie della Regione Veneto (Cartelle di Dimissioni Ospedaliere, le visite al Pronto Soccorso, il Registro Malattie Croniche per l'esenzione dal ticket, i farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Regionale). Il marker di condizione cronica (combinazione di diagnosi e farmaci) è stato selezionato per i residenti 0-18 anni. Il dati di popolazione per il periodo 2015-2020 sono stati ottenuti dall'Istituto Nazionale di Statistica (<http://demo.istat.it/>). I tassi di incidenza sono stati stimati identificando i nuovi casi di DT1 registrati nel periodo 2015-2020 non inclusi a gennaio 2015. Gli intervalli di confidenza al 95% delle misure di prevalenza e incidenza sono stati calcolati secondo la distribuzione di Poisson.

Risultati

In totale, 1,344 pazienti 0-18 anni (52,6% maschi) sono stati registrati con diagnosi di DT1 nella Regione Veneto al 31 dicembre 2020. La prevalenza di DT1 nella fascia 0-18 anni è aumentata nel tempo da 152,0/100.000 nel 2015 a 162,8/100.000 nel 2020, con tendenze simili nei maschi e nelle femmine. La prevalenza media di DT1 nel periodo analizzato è stata di 156,1/100.000 soggetti, con un aumento del 7,13% dal 2015 al 2020.

Nell'arco temporale 2015-2020 il numero assoluto di nuove diagnosi di DT1 in pediatria (0-18 anni) nella Regione Veneto è stato di 858. L'incidenza complessiva calcolata è stata di 20,3 nuove diagnosi ogni 100.000 anni-persona, con tassi simili nei maschi (21,3; IC: 19,3-23,2) e nelle femmine (19,2; IC: 17,3-21,1).

Conclusioni

Il principale risultato di questo studio è l'aumento dell'incidenza e della prevalenza del DT1 pediatrico nella Regione Veneto negli anni 2015-2020 rispetto al quinquennio precedente, definendo la Regione Veneto come area ad alto rischio. Il tasso di incidenza è in costante aumento, suggerendo l'importanza di identificare precocemente i nuovi esordi di DT1 e la necessità di sempre maggiore attenzione nei confronti di questa patologia cronica.

DM1 - AUTOIMMUNE 4

33 - QUALITÀ DI VITA E CONTROLLO METABOLICO NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1 E NEI LORO GENITORI PRIMA E DOPO IL LOCKDOWN PER COVID-19.

Barbara Predieri (1) - Patrizia Bruzzi (1) - Francesco Candia (2) - Paola Caccamo (2) - Marcello Sandoni (2) - Francesca Stefanelli (2) - Marisa Pugliese (1) - Laura Lucaccioni (1) - Simona F. Madeo (1) - Lorenzo Iughetti (1)
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (2)

OBIETTIVI – Confrontare la qualità di vita diabete-specifica (D-HRQOL) dei giovani con diabete di tipo 1 (T1D) e dei loro genitori prima e dopo il lockdown imposto nella primavera del 2020 per COVID-19.

METODI – Il Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Diabetes (PedsQL™ 3.0 DM) è stato utilizzato per valutare la D-HRQOL. Sono stati inclusi i pazienti che avevano compilato il PedsQL™ 3.0 DM prima della pandemia (dicembre 2019-febbraio 2020; T0) e che lo hanno ripetuto al termine del lockdown (giugno 2020; T1) durante una visita ambulatoriale o in telemedicina. Sono stati registrati anche dati su chetoacidosi diabetica (DKA), eventi ipoglicemici severi (SHE), emoglobina glicosilata (HbA1c) ed infezione SARS-CoV-2.

RISULTATI - Abbiamo arruolato 62 soggetti con T1D [12.2±2.97 anni; maschi 48.4%; durata T1D 5.58±3.99 anni] ed i loro genitori (60 madri, 10 padri). Nei pazienti i punteggi delle scale non sono cambiati in modo statisticamente significativo da T0 a T1. Nelle madri abbiamo dimostrato un significativo aumento del punteggio nella scala "sintomi del diabete" (mediana 67.0 vs 70.4; p=0.007). Suddividendo i pazienti in base al tipo di visita (ambulatoriale vs. telemedicina), monitoraggio glicemico (SBGM vs. isCGM vs. rtCGM) e terapia insulinica (MDI vs. CSII), i punteggi D-HRQOL sono risultati longitudinalmente comparabili e nessuna differenza è stata dimostrata tra i gruppi. Durante il lockdown non sono stati registrati episodi di DKA, SHE ed infezione SARS-CoV-2. Nonostante la significativa riduzione del tempo dedicato all'esercizio (3.25 vs. 0.50 h/settimana; p<0.0001), il controllo glicemico (HbA1c 58.5 vs 57.9 mmol/mol) e la dose totale di insulina (0.86 vs. 0.82 UI/kg/giorno) sono rimasti invariati. Nei pazienti al T1 abbiamo riscontrato una significativa correlazione negativa tra HbA1c e le scale "sintomi del diabete" (R=-0.41, p<0.001), "preoccupazioni" (R=-0.27, p=0.032) ed il punteggio totale (R=-0.33, p=0.009). Risultati simili sono stati trovati nei genitori.

CONCLUSIONI - Durante il lockdown per la pandemia COVID-19, la D-HRQOL nei giovani con T1D e nei loro genitori non si è modificata. I nostri risultati potrebbero essere determinati dallo "stare a casa", con un miglior rispetto delle regole di gestione della malattia ed il mantenimento di un buon controllo glicemico, in assenza di complicanze acute.

103 - Impatto della pandemia da COVID-19 sugli esordi di Diabete Mellito tipo 1: 2018-2019 vs 2020-2021

SERENA MIREA PIACENTI (1) - LUCIA LO SCALZO (1) - CHIARA ROSA CONSIGLIO (1) - TONINA MARIACHIARA CARUSO (1) - CLAUDIA SCIARROTTA (1) - GIORGIO BELLINA (1) - ROSALIA ROPPOLO (1) - FRANCESCA CARDELLA (1)

ARNAS CIVICO DI CRISTINA BENFRATELLI, OSPEDALE G. DI CRISTINA - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO, PALERMO, Italia (1)

Impatto della pandemia da COVID-19 sugli esordi di Diabete Mellito tipo 1: 2018-2019 vs 2020-2021

Obiettivi: Mettere a confronto due coorti di pazienti esorditi con Diabete Mellito di tipo 1 (DMT1) in periodo pre-pandemico (Gennaio 2018-Dicembre 2019) ed in periodo pandemico (Gennaio 2020-Giugno 2021). Valutare il possibile impatto del COVID-19 su: numero di casi di DMT1, percentuale di chetoacidosi diabetica (DKA), con particolare attenzione alle forme gravi, età dei pazienti all'esordio (sotto o sopra i 6 anni), sesso e contesto socio-culturale di appartenenza.

Metodi: Studio osservazionale trasversale condotto su 156 soggetti con esordio di DMT1 (94 maschi e 62 femmine): 81 appartenenti al periodo pre-pandemico, 75 al periodo pandemico. Sono stati distinti i pazienti in DKA da coloro che mostravano un buon compenso glico-metabolico alla diagnosi. Sono state selezionate le forme gravi di DKA (pH <7,10) dalle restanti. È stato valutato il contesto socio-culturale (genitori con licenza elementare e media: basso; diploma: intermedio; laurea: elevato). L'analisi statistica è stata valutata mediante χ^2 ($p < 0,05$).

Risultati: Analizzando le due coorti di pazienti, i soggetti che hanno esordito in DKA nel periodo pre-pandemico sono stati 30 (37% del totale di esordi), 11 dei quali in DKA grave (36.6%), 7 femmine e 4 maschi. I pazienti esorditi in DKA nel periodo pandemico sono stati 33 (pari al 44% del totale), 18 dei quali in DKA grave (54.5%), 8 femmine e 10 maschi. Abbiamo diviso i pazienti esorditi in DKA grave in 2 gruppi sulla base dell'età (< 6 anni o ≥ 6 anni): nel periodo pre-pandemico i soggetti con età < 6 anni sono stati 14 vs 5 del periodo pandemico; i soggetti con età ≥ 6 anni sono stati 7 vs 13. Il livello socio-culturale dei pazienti afferiti presso il nostro Centro era basso-intermedio nel 91% dei casi del primo biennio contro il 77.7% nei 18 mesi successivi.

Conclusioni: I risultati del nostro studio confermano come la pandemia da Sars-Cov-2 abbia avuto un importante impatto sul numero dei nuovi esordi di DMT1. Si è assistito ad un incremento significativo dei casi di DKA grave ($p < 0,01$), in particolar modo nei pazienti con età ≥ 6 anni, evidenziando come i soggetti più colpiti siano stati i bambini in età pre-puberale e gli adolescenti, contrariamente ai nostri dati dell'era pre-COVID-19 e ai dati di letteratura.

146 - Caso Clinico: HbA1c come potenziale marker di patologie ematologiche

Giuseppina Salzano (1) - Flavia Caime (1) - Francesca Galletta (1) - Pietro Basile (1) - Giuseppina Zirilli (1) - Stefano Passanisi (1) - Fortunato Lombardo (1)

Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva, Messina, Italia (1)

Presentazione del caso, storia clinica e sintomatologia. G, 17 anni, portatore di trait beta-talassemico e affetto da diabete tipo 1. In terapia insulinica con microinfusore e utilizzatore di sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGM), presentava un controllo glicometabolico subottimale, come testimoniato dalla media dei valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) dell'ultimo anno pari a 50 mmol/mol e da livelli di time in range persistentemente superiori al 70%. Durante una visita di controllo riferita astenia e inappetenza. All'esame obiettivo riscontro di pallore ed epatosplenomegalia. Venivano avviati pertanto esami ematochimici in urgenza che rivelavano un quadro di anemia normocitica (Hb 8.2 gr/dl, eritrociti $2.43 \times 10^{12}/L$, MCV 90 fl). L'HbA1c risultava decisamente peggiorata rispetto al precedente controllo (67 mmol/mol vs 53 mmol/mol), a fronte di metriche del sensore glicemico perfettamente entro i target terapeutici (time in range 73%, time above range 24%, time below range 3%).

Ipotesi diagnostiche. Nella diagnostica differenziale venivano considerate le principali cause autoimmuni, infettive e neoplastiche di anemia.

Indagini di I e II livello. Gli indici di emolisi, il test di Coombs e il dosaggio degli autoanticorpi risultavano negativi, così come il dosaggio dei principali markers virali. Lo striscio periferico confermava il quadro di anemia, in assenza di elementi immaturi. Si rendeva pertanto necessaria l'esecuzione di aspirato midollare. La valutazione morfologica e citofluorimetrica escludeva la presenza di elementi neoplastici, ma evidenziava un quadro di eritropoiesi megaloblastica. Veniva, dunque, eseguito dosaggio di vitamina B12 con riscontro di valori inferiori al range di normalità, associati ad iperomocisteinemia e aciduria metilmalonica.

Diagnosi e terapia. Alla luce della diagnosi di deficit di vitamina B12, veniva avviata terapia sostitutiva alla dose di 1000 mcg/die per quattro giorni e successivo décalage, con miglioramento delle condizioni generali e progressiva normalizzazione delle linee cellulari. A tre mesi di distanza il valore di HbA1c risultava pari a 50 mmol/mol.

Condizioni cliniche che influenzano l'emivita degli eritrociti possono falsare il valore di HbA1c. L'avvento dei sistemi CGM ha permesso di affiancare all'HbA1c altri parametri glicemici che garantiscono una valutazione più completa del compenso glicometabolico. Improvvise oscillazioni dei livelli di HbA1c, non correlati a quanto espresso dalle metriche CGM, possono rappresentare un marker di patologie ematologiche sottostanti.

Rusak E, Rotarska-Mizera A, Adamczyk P, et al. Markers of Anemia in Children with Type 1 Diabetes. J Diabetes Res. 2018;2018:5184354.

Smaldone A, Glycemic control and hemoglobinopathy: when A1C may not be reliable. Diabetes Spectr. 2008;21:46-9.

183 - Associazione tra HbA1c e metriche derivate dai dati di monitoraggio continuo del glucosio in un'ampia coorte di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1: implicazioni cliniche.

Claudia Piona (1) - Maro Marigliano (1) - Enza Mozzillo (2) - Francesco Rosanio (2) - Angela Zanfardino (3) - Dario Iafusco (3) - Giulio Maltoni (4) - Stefano Zucchini (4) - Elvira Piccinno (5) - Maurizio Delvecchio (5) - Claudio Maffei (1)

Pediatria B, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università e AOUI di Verona, Verona, Italia (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (2) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia (3) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (4) - UOC Malattie Metaboliche e Diabetologiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (5)

Associazione tra HbA1c e metriche derivate dai dati di monitoraggio continuo del glucosio in un'ampia coorte di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1: implicazioni cliniche.

Obiettivi: Quantificare il livello di associazione tra HbA1c e metriche del Continuous Glucose Monitoring (CGM) in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (DT1).

Metodi: Sono stati arruolati 654 bambini/adolescenti con DT1 e sono stati raccolti dati di controllo glicemico: HbA1c e dati CGM real-life delle 12 settimane precedenti la misurazione di HbA1c. L'associazione tra valori di HbA1c e metriche CGM è stata valutata tramite coefficiente di correlazione di Spearman. I partecipanti sono stati classificati in gruppi in base ai valori di HbA1c e di ciascuna metrica CGM. I gruppi sono stati confrontati tra loro con analisi della varianza. Le analisi sono state condotte nell'intera popolazione e in sottogruppi di soggetti individuati in base al tipo di CGM, terapia insulinica, età e stadio puberale.

Risultati: HbA1c era correlata positivamente con media glicemica, deviazione standard, time above the range >180 e >250 mg/dL, High Blood Glucose Index e negativamente con time in range e time below the range <70 e <54 mg/dL. I gruppi individuati sulla base del valore di HbA1c erano significativamente associati a queste metriche. Inoltre all'interno di ciascun gruppo il valore di ciascuna metrica variava ampiamente con una sostanziale sovrapposizione tra i gruppi. Sia il valore di HbA1c che i gruppi individuati sulla base del suo valore non erano associati significativamente al coefficiente di variazione (%CV) e a Low Blood Glucose Index, così come i gruppi definiti sulla base del valore di queste due metriche non avevano valori di HbA1c significativamente diversi. Risultati analoghi sono emersi dall'analisi di sottogruppi di soggetti individuati in base ad età, tipo di CGM, terapia insulinica e stadio puberale.

Conclusioni: La scarsa correlazione tra HbA1c e le metriche CGM descritta in questa coorte di bambini e adolescenti con DT1 sottolinea l'importanza della valutazione di tutte queste metriche, in particolare di CV e Low Blood Glucose Index ai fini di una più accurata rilevazione del controllo glucometabolico.

184 - L'elevata variabilità glicemica è indice di cattivo controllo glucometabolico in bambini e adolescenti con Diabete di Tipo 1

Claudia Piona (1) - Marco Marigliano (1) - Enza Mozzillo (2) - Francesca Di Candia (2) - Angela Zanfardino (3) - Dario Iafusco (3) - Giulio Maltoni (4) - Stefano Zucchini (4) - Maurizio Delvecchio (5) - Claudio Maffei (1) - Pediatria B, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università e AOUI di Verona, Verona, Italia (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazioni, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (2) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G.Stoppoloni", Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia (3) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (4) - UOC Malattie Metaboliche e Diabetologiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (5)

Obiettivo: Obiettivo primario dello studio: valutare la prevalenza di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (DT1) che rispettano il valore target raccomandato per il coefficiente di variazione ($CV \leq 36\%$), metrica calcolata dai dati di monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM) quale indice primario di variabilità glicemica. Obiettivo secondario: esaminare la relazione tra CV, altre metriche di controllo glicemico derivate dai dati CGM e parametri clinici.

Metodo: I dati riguardanti le caratteristiche cliniche e il monitoraggio con CGM sono stati raccolti in 805 bambini/adolescenti con DT1. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi in base al valore di CV: soggetti con $CV \leq 36\%$ e soggetti con $CV > 36\%$. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica binaria per identificare i fattori determinanti la presenza di $CV > 36\%$.

Risultati: Il 31.4% dei soggetti valutati rispettava il valore target raccomandato di $CV \leq 36\%$. Il CV era correlato positivamente con il time below the range < 70 e < 54 mg/dL, il time above the range > 180 e > 250 mg/dL, High e Low Blood Glucose Index, e negativamente con time in range. I soggetti con elevata variabilità glicemica ($CV > 36\%$) trascorrevano presentavano valori inferiori di time in range, più elevati di time above the range > 180 e > 250 mg/dL e time below the range < 70 e < 54 mg/dL ed utilizzavano prevalentemente terapia insulinica multiniettiva e Flash glucose monitoring. La percentuale di time below the range < 70 mg/dL e time above the range > 250 mg/dL erano predittori significativi di elevato CV ($p < 0.001$, R^2 Nagelkerke = 0.487), mentre età, genere, BMI, durata del diabete, tipo di dispositivo CGM, modalità di somministrazione della terapia insulinica, time in range e time above the range > 180 mg/dL non erano predittori significativi.

Conclusioni: Il CV $> 36\%$ permette di identificare i bambini e gli adolescenti con un controllo glicemico (time in range) peggiore e a maggior rischio di ipoglicemia e di iperglicemia.

197 - Dermatite da contatto e dispositivi tecnologici nei pazienti con diabete tipo 1: possibili soluzioni, risvolti clinici e psicologici

Stefano Passanisi (1) - Giuseppina Salzano (1) - Sara Aramnejad (1) - Nino Giannitto (1) - Giulia Visalli (1) - Maria Pecoraro (1) - Fortunato Lombardo (1)

Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia dell'Adulto e dell'Età evolutiva, Messina, Italia (1)

Obiettivi: Valutare le soluzioni adottate per il trattamento in acuto della dermatite da contatto e per la prevenzione della stessa, indagando altresì gli outcomes clinici sia dermatologici che glicometabolici. Ulteriore obiettivo dello studio è quello di stimare l'impatto della dermatite da contatto sulla qualità di vita dei pazienti diabetici.

Metodi: Sono stati arruolati 18 bambini e adolescenti affetti da diabete tipo 1, utilizzatori di microinfusori e/o sensori, con anamnestico positivo per reazioni cutanee suggestive di dermatite irritativa o allergica da contatto. L'andamento glicometabolico prima e dopo la comparsa della dermatite da contatto è stato valutato sulla base della media dell'emoglobina glicosilata di un intero anno. L'impatto psicologico è stato misurato utilizzando il questionario PAID (Problem Areas in Diabetes) adattato all'età pediatrica, che è stato somministrato sia alla coorte di studio che a un appaiato gruppo controllo.

Risultati: L'uso di corticosteroidi, talora associati ad antibiotici, per via topica ha rappresentato il trattamento più frequentemente praticato come terapia d'attacco. Al fine di prevenire l'ulteriore comparsa di dermatite, la soluzione più frequentemente utilizzata è stata l'utilizzo di adesivi ipoallergenici, seguita dall'applicazione di film barriera protettivi. Un paziente ha riportato beneficio dall'utilizzo off-label di fluticasone propionato spray nasale. Tuttavia, soltanto il 50% dei soggetti ha ottenuto una risoluzione definitiva del problema, pertanto la metà dei pazienti è stata costretta a interrompere la terapia microinfusionale e/o il monitoraggio continuo della glicemia. L'analisi dei valori di emoglobina glicosilata non ha rilevato una differenza statisticamente significativa fra il periodo precedente e quello successivo la comparsa della dermatite da contatto. Per quel che concerne l'impatto psicologico, è emerso che i soggetti con dermatite da contatto presentavano un punteggio totale più alto, seppur statisticamente non significativo, rispetto a quelli del gruppo controllo.

Conclusioni: Nonostante i recenti progressi in merito alla cura e alla prevenzione della dermatite da contatto nei pazienti diabetici, resta ancora forte l'impatto sia psicologico che clinico, soprattutto in termini di drop-out della terapia microinfusionale e/o del monitoraggio continuo della glicemia. Sono auspicabili studi prospettici per porre le basi per la stesura di raccomandazioni universalmente accettate circa il trattamento e la prevenzione di questa temibile complicanza dermatologica.

Berg, AK, Simonsen, AB, Svensson, J. Perception and possible causes of skin problems to insulin pump and glucose sensor: results from pediatric focus groups. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:566-570.

Messer, LH, Berget, C, Beatson, C, Polsky, S, Forlenza, GP. Preserving skin integrity with chronic device use in diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(suppl 2):S254-S264.

213 - EFFICACIA E SICUREZZA DI GLARGINE 300 U/mL VERSUS GLARGINE 100 U/mL IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE TIPO 1 ALL'ESORDIO

Erica Pozzi (1) - Silvia Savastio (1) - Roberta Ricotti (1) - Sara Zanetta (1) - Ivana Rabbone (1)
Divisione di Pediatria, UPO, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1)

EFFICACIA E SICUREZZA DI GLARGINE 300 U/mL VERSUS GLARGINE 100 U/mL IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE TIPO 1 ALL'ESORDIO

Presentatore > 35 anni

Obiettivi: Glargine 300 U/mL (Gla300), insulina di seconda generazione ad azione lenta, secondo quanto descritto in letteratura presenta effetti più stabili e riduce il rischio di ipoglicemia rispetto a glargine 100 U/mL (Gla100) (1). Scopo del nostro studio è stato valutare e confrontare l'efficacia e la sicurezza di Gla300 all'esordio di diabete tipo 1 e a distanza di 1 mese (T1), in bambini e adolescenti utilizzando metriche del sensore in continuo (CGM) o flash (FGM).

Metodi: studio retrospettivo osservazionale, in cui sono stati confrontati i dati di 14 pazienti (9.9±3.4 aa) afferenti al Centro di Diabetologia Pediatrica, con esordio tra dicembre 2019 e marzo 2021: 7 in terapia con Gla100 e 7 con Gla300, paragonabili per sesso ed età. Abbiamo valutato a T1 l'efficacia del controllo metabolico valutando come percentuale media di tempo nell'intervallo glicemico target (TIR, 70-180 mg/dL); la sicurezza come tempo in ipoglicemia <70 mg/dL o < 54 mg/dl (TBR). E' stato valutato inoltre il fabbisogno insulinico giornaliero (TDD) sulla basa del quale sono stati considerati in remissione parziale i pazienti con TDD < 0,5U/Kg/die.

Risultati: i pazienti in terapia con Gla300 al momento della dimissione presentavano un dosaggio di insulina basale più elevato (0,33 U/Kg/die vs 0,24 U/Kg/die; p<0,05) rispetto a Gla100, così come a distanza di un mese (0,25 U/Kg/die vs 0,18 U/Kg/die; p<0,05). A T1, tutti i pazienti in Gla300 presentavano a una riduzione significativa del TBR <70 mg/dl (1,7±0.9 vs 3,4±1.7%; p<0.05) e < 54 mg/dL (0,01±0.0 vs 0,8±0.6%; p<0.05), anche quelli in remissione e riduzione significativa anche del CV (p<0,05). Buoni valori di TIR in entrambi i gruppi senza differenze significative (Gla300 68,9% vs Gla100 66,4%; NS). Non si sono verificati episodi di ipoglicemia severa.

Conclusioni: comparata con Gla100, Gla300 dimostra efficacia sovrapponibile e un profilo di sicurezza maggiore, evidenziando una riduzione del TBR e della variabilità glicemica sia all'esordio di malattia che nel periodo di "luna di miele".

1. Owens DR, S Bailey T, Fanelli CG, Yale JF, Bolli GB. Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec (100, 200U/mL) and insulin glargine (100, 300U/mL)-a review of evidence and clinical interpretation. *Diabetes Metab.* 2019 Sep;45(4):330-340. doi: 10.1016/j.diabet.2018.11.004. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30496834.

243 - Eterogeneità dell'autoimmunità insulare in una popolazione di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1

Flavia Mulè (1) - Rosalia Roppolo (2) - Elisa Sferrazza (3) - Giovanni Saia (3) - Chiara Caruso (3) - Tiziana Guida Rutilio (3) - Ilaria Marino (3) - Francesca Cardella (2)

ASP Agrigento, Pediatria di Libera Scelta, Agrigento, Italia (1) - ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli, Ospedale "G. Di Cristina" CRR Diabetologia Pediatrica, Palermo, Italia (2) - Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, Palermo, Italia (3)

Eterogeneità dell'autoimmunità insulare in una popolazione di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1

Obiettivi: Valutare in una popolazione di soggetti con diabete mellito tipo 1 (DMT1) le eventuali associazioni tra gli autoanticorpi insulari e le caratteristiche clinico-metaboliche all'esordio.

Metodi: Studio osservazionale trasversale condotto su 445 soggetti (238 M e 207 F) affetti da DMT1. Sono stati valutati numero e titolo degli anticorpi β -pancreatici (ICA, IAA, IA2A, GADA, ZnT8A) e loro associazioni con le seguenti caratteristiche clinico metaboliche all'esordio del diabete: età, sesso, categorie di peso definite secondo i criteri WHO, PH, HbA1c e peptide C. L'analisi statistica è stata effettuata mediante software SPSS. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati: La percentuale di soggetti con 1, 2 e 3 o più autoanticorpi insulari è stata rispettivamente di 19,5%, 27,8% e 47%. Non è stata evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa tra caratteristiche clinico-metaboliche e numero di autoanticorpi positivi. È stata osservata l'associazione tra la positività di singoli autoanticorpi e determinate caratteristiche cliniche all'esordio del diabete. Nei 185 soggetti in cui è stata effettuata la valutazione dell'autoanticorpo ZnT8, i soggetti ZnT8A+ avevano un'età di esordio maggiore rispetto ai soggetti ZnT8A- (mediana 8 anni vs 6,5 anni, $p = 0,04$) e il titolo dello ZnT8A risultava correlato positivamente all'età di esordio in modo fortemente significativo ($p = 0,01$). Nei soggetti GADA+ ($n = 355$), la prevalenza di tale anticorpo è risultata maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (82,9% vs 73,3%, $p = 0,03$). Il BMI all'esordio del diabete è stato valutato in 261 soggetti. I soggetti ZnT8A+ ($n = 112$) hanno presentato una maggiore prevalenza di obesità rispetto ai soggetti sovrappeso e normopeso (94,1% vs 46% e 62,5%, $p = 0,013$) e i soggetti IA2A+ ($n = 245$) hanno presentato una maggiore prevalenza di obesità e sovrappeso rispetto ai soggetti normopeso (82,8% e 81,8% vs 59,8%, $p = 0,011$).

Conclusioni: I risultati del nostro studio confermano come l'esordio del diabete sia accompagnato alla presenza di multipli autoanticorpi insulari ed evidenziano un'eterogeneità del fenotipo immunologico associato a determinate caratteristiche cliniche all'esordio, supportando l'esistenza, consolidata da diversi dati presenti letteratura, di distinti endotipi di diabete mellito tipo 1.

245 - EFFETTI DI UN ANNO DI PANDEMIA COVID-19 SU PARAMETRI AUXOLOGICI E CONTROLLO METABOLICO NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1.

Lorenzo Iughetti (1) - Patrizia Bruzzi (1) - Paola Caccamo (2) - Antonella Di Caprio (2) - Viola Trevisani (2) - Barbara Predieri (1)

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (1) - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (2)

EFFETTI DI UN ANNO DI PANDEMIA COVID-19 SU PARAMETRI AUXOLOGICI E CONTROLLO METABOLICO NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1.

AUTORE PRESENTANTE: > 35 ANNI

OBIETTIVI – Valutare gli effetti di 1 anno di pandemia COVID-19 sui parametri auxologici e sul controllo metabolico nei giovani con diabete tipo 1 (T1D).

METODI – I dati antropometrici (altezza [Ht], peso, circonferenza vita [W]) e quelli del controllo glicemico dei pazienti con T1D sono stati raccolti durante il controllo annuale nel periodo dic20-feb21 (1 anno di pandemia) e sono stati confrontati con quelli dello stesso periodo del 2019-20 (prima della chiusura delle scuole e delle attività sportive organizzate).

RISULTATI - Abbiamo arruolato 78 bambini ed adolescenti con T1D (61,5% maschi; età mediana 13,7 [5,7-17,8] anni; durata del T1D 5,96 [2,1-15,4] anni). I pazienti affetti da infezione SARS-CoV-2 sono stati il 15,4% (seconda ondata). Nel dic20-feb21 i valori di BMI SDS ed il rapporto WHT non sono risultati differenti rispetto a quelli riscontrati nell'anno prima del lockdown. La frequenza di utilizzo del CGM è aumentata durante la pandemia (67,9 vs 71,8%, $p < 0,0001$). Il numero annuale di visite ambulatoriali è diminuito (4 vs 3, $p < 0,0001$), mentre la telemedicina è aumentata perché il 56,4% dei pazienti ha effettuato almeno una visita di telemedicina durante il periodo di pandemia (prima nessuna). La prevalenza di DKA non è cambiata (1,82 vs 2,56%) e nessuna ipoglicemia severa è stata registrata durante la pandemia (2,56 vs 0%). L'attività fisica è diminuita (mediana 2 vs 0 ore/settimana, $p < 0,001$) e la dose giornaliera di insulina è aumentata (0,84 vs 0,94 UI/kg/giorno, $p = 0,029$). La media dei valori annuali di HbA1c è risultata comparabile tra i periodi studiati (62 vs 60 mmol/mol), ma la prevalenza di pazienti con l'ultimo valore di HbA1c ≤ 53 mmol/mol è aumentata (24 vs 28%, $p < 0,0001$).

CONCLUSIONI - Nei nostri pazienti con diabete di tipo 1, sia il BMI SDS che il controllo glicemico si sono mantenuti stabili durante l'anno di pandemia COVID-19, nonostante la diminuzione dell'attività fisica. I nostri dati potrebbero essere correlati all'aumento delle visite in telemedicina, che ci ha permesso di adeguare la terapia insulinica, di evitare le complicanze acute e di continuare i corsi educazionali per iniziare il CGM, rispettando le norme di sicurezza per evitare la diffusione del COVID-19.

DM1 - AUTOIMMUNE 5

128 - CASI CLINICI: Meglio tardi che mai!!

VALENTINA TALARICO (1) - FELICE CITRINITI (1) - DARIO IAFUSCO (2) - GIUSEPPE RAIOLA (1)

SOC Pediatria, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro, Italia (1) - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Università della Campania "L. Vanvitelli", NAPOLI, Italia (2)

CASI CLINICI: Meglio tardi che mai!!

V. Talarico¹, F. Citriniti¹, D. Iafusco², G. Raiola¹

¹UO Pediatria, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

²Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

Presentazione dei casi, Storia clinica e sintomatologia: C, 15 anni, giungeva alla nostra osservazione con grave obnubilamento del sensorio; da due settimane mostrava sonnolenza, poliuria e polidipsia. All'ingresso: riduzione dello stato di coscienza (GCS 10/15), respiro acidotico di Kussmaul, disidratazione ed ipotermia. G, 9 anni, giungeva per dispnea, poliuria, polidipsia e nicturia da due settimane. Riferita astenia e perdita di peso di circa 7 kg negli ultimi mesi. All'ingresso: lieve disorientamento spazio-temporale, polipnea, respiro acidotico di Kussmaul, disidratazione, febbre. MP, 13 anni, giungeva al ricovero per perdita di coscienza; da alcune settimane riferita astenia e poliuria; da un mese in atto terapia topica antimicotica per candidosi genitale con scarsa risposta. All'ingresso: riduzione dello stato di coscienza (GCS 11/15) respiro acidotico di Kussmaul, disidratazione, vulvovaginite, febbre.

Ipotesi diagnostiche: Esordi di chetoacidosi diabetica (DKA) grave durante la pandemia COVID.

Indagini di I e II livello: Vengono eseguiti esami ematochimici che mostrano un quadro di chetoacidosi severa (tabella 1).

Diagnosi ed eventuale terapia: Veniva iniziata terapia reidratante e insulinica endovena secondo raccomandazioni per la gestione della DKA (SIEDP); la prima e la terza paziente eseguivano TAC encefalo risultata nella norma. Acidosi, iperglicemia, disturbi elettrolitici e sintomi respiratori miglioravano dopo 24 ore, con completa correzione della DKA dopo circa 48 ore dall'inizio del trattamento. Il trattamento insulinico sottocutaneo veniva intrapreso dopo 3 giorni dal ricovero, con progressivo raggiungimento del controllo metabolico. Conclusioni: I casi che abbiamo riportato vogliono essere emblematici di quanto è accaduto in Calabria, come nel resto d'Italia, durante la pandemia di COVID-19 in cui l'accesso alle cure mediche veniva spesso ritardato, rappresentando un alto rischio di vita per i pazienti. E' importante ribadire quanto sia necessario che anche nei periodi drammatici e imprevedibili come durante una pandemia, vengano garantiti i programmi educativi, rivolti sia agli operatori sanitari che ai genitori, per quanto riguarda il riconoscimento dei sintomi dell'insorgenza del DM1 con particolare attenzione ai bambini che sono ad aumentato rischio di DKA.

Tab.1 Esami ematochimici all'ingresso

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	
Glicemia(mg/dl)		490	577	503
pH	6.82	<6.8	<6.8	
HCO ₃ ⁻	<3	<3	nc	
BE	-29	-30	nc	
Chetonemia (mEq/l)		5	6	6
Na (mEq/l) /corretto		127/137		125/137 125/135
K (mEq/l)		3.2	3.4	3
GB/mm ²		28.250	26.200	36.250
Hb (g/dl)		13.5	14.9	14.3
PLT/mm ²		400.000		387.000 619.000
PCR (mg/dl)		60	43	114
PCT (ng/ml)		1.2	0.6	2.8
Hbglicosilata (%)		12.7	14.2	12.6

166 - Studio osservazionale retrospettivo sulle variazioni di stile di vita del paziente pediatrico con Diabete Mellito di Tipo 1 durante il periodo di emergenza sanitaria dovuta al Covid-19

Martina Porotto (1) - Enrica Bertelli (2) - Caterina Grosso (2) - Giulia Bracciolini (2) - Andrea Secco (2) - Franco Battista Ennio Folli (3) - Ahmed Said Zakaria (3) - Enrico Felici (2)

Corso di Laurea Magistrale in Alimentazione e Nutrizione Umana, Università degli Studi di Milano. Facoltà di Scienze Agrarie e Alimentari. Interfacoltà con Medicina e Chirurgia, Milano, Italia (1) - SC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Infantile AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia (2) - Facoltà di Scienze Agrarie e Alimentari. Interfacoltà con Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia (3)

Obiettivo:

Valutazione delle variazioni di stile di vita e profilo glico-metabolico di pazienti pediatrici con DMT1 durante il primo lockdown legato all'emergenza COVID-19 rispetto al periodo pre-pandemia (marzo 2020).

Metodi:

Criteri di inclusione: pazienti con DMT1 di età 6-18 anni in follow-up presso centro di Diabetologia Pediatrica, età esordio precedente all'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati suddivisi in due fasce di età (6-12 anni e 13-18 anni) ed intervistati secondo un questionario preparato appositamente per indagare lo di stile di vita durante i due periodi in esame (pre-pandemia e lockdown). I dati anagrafici, anamnestici, antropometrici (BMI), terapeutici (terapia insulinica, dieta) e glicometabolici (HbA1c, tempo in range TIR della glicemia nei pazienti con sensore glicemico) sono stati rilevati dalle cartelle cliniche.

Risultati:

Sono stati arruolati 116 pazienti (59 maschi, 57 femmine, 51 nel range 6-12 anni, 65 nel range 13-18 anni). Il questionario è stato sottoposto a 109 soggetti, di cui 72 hanno risposto.

Dai questionari e dalle cartelle risulta che 8 soggetti sono affetti da celiachia, 6 da tiroidite. 31 hanno il microinfusore, 41 effettuano il calcolo dei carboidrati e 11 seguono un'alimentazione particolare (senza glutine/vegetariana/...). Il BMI medio pre-pandemia era di $20,4 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$, durante il lockdown $21,1 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ (P=ns).

La frequenza settimanale dei pasti tra i due periodi non ha subito variazioni statisticamente significative: 1 soggetto ha aumentato la frequenza della colazione, 8 hanno ridotto lo spuntino di metà mattina, 2 hanno aumentato la merenda, 12 hanno ridotto gli snack fuori pasto.

Nel corso dello studio 15 soggetti hanno ridotto la frequenza settimanale di attività sportiva e 14 hanno trascorso meno tempo in attività all'aperto durante il lockdown. Un solo paziente ha dichiarato di essere meno sedentario durante il lockdown.

HbA1c media e TIR medio (disponibile per 94 soggetti) hanno evidenziato una tendenza alla riduzione (pre-pandemia rispettivamente $8,2 \pm 1,20\%$ e $54,2 \pm 18,9\%$, lockdown $7,9 \pm 1,47\%$ e $51,5 \pm 18,8\%$, P=ns). In particolare il TIR è rimasto stabile in 18 soggetti (19%), aumentato in 33 (35%) e ridotto in 43 (46%).

Conclusioni

Nei soggetti in studio non emergono modificazioni statisticamente significative dello stile di vita e dei parametri glicometabolici dovute alla pandemia.

172 - INCIDENZA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO IN SARDEGNA NEL BIENNIO 2019-2020

CARLO RIPOLI (1) - MARIA ROSSELLA RICCIARDI (1) - GIANFRANCO MELONI (2) - ANTONELLO PIPPIA (2) - GRAZIA PINTORI (3) - GAVINA PIREDDA (4) - LUISA MEREU (5) - ROSELLA MACCIONI (6) - PIERA SCANU (6) - LIDIA DELUNA (7) - GIOVANNA LINA CONTI (7) - ANTONELA CORREDDU (8) - VALERIA CORONA (9) - PASQUALE BULCIOLU (10)

ARNAS G. BROTZU CAGLIARI, OSPEDALE MICROCITEMICO - DIPARTIMENTO PEDIATRICO E DELLE MICROCITEMIE, CAGLIARI, Italia (1) - AOU SASSARI, CLINICA PEDIATRICA CLINICHE DI SAN PIETRO, SASSARI, Italia (2) - ATSA SARDEGNA, UOC DI PEDIATRIA E TIN OSPEDALE SAN FRANCESCO, NUORO, Italia (3) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA OSPEDALE GIOVANNI PAOLO II, OLBIA, Italia (4) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA OSPEDALE SAN MARTINO, ORISTANO, Italia (5) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA OSPEDALE CTO, IGLESIAS, Italia (6) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA OSPEDALE CIVILE, ALGHERO, Italia (7) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA OSPEDALE A. SEGNI, OZIERI, Italia (8) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA E NEONATOLOGIA OSPEDALE NOSTRA SIGNORA DELLA MERCEDE, LANUSEI, Italia (9) - ATSA SARDEGNA, UOC PEDIATRIA OSPEDALE P. DETTORI, TEMPIO PAUSANIA, Italia (10)

Obiettivi: calcolare l'incidenza del diabete mellito di tipo 1 (T1DM) nel territorio regionale in soggetti di età <15 anni nel biennio 2019-2020 e la frequenza della chetoacidosi all'esordio.

Verificare se durante il lockdown del 2020 (9 marzo-31 maggio) vi è stata una maggior frequenza di esordi di T1DM con chetoacidosi rispetto allo stesso periodo dell'anno 2019.

Metodi: sono state raccolte le diagnosi di diabete tipo 1 in soggetti di età <15 anni provenienti da tutti gli ambulatori di diabetologia pediatrica della regione relative a soggetti residenti. Sono state calcolate l'incidenza cumulativa del biennio 2019-2020, l'incidenza specifica per sesso ed età (<5anni, 5-9 anni, 10-14 anni) e l'incidenza standardizzata per sesso ed età. Per quest'ultima operazione si è fatto ricorso al metodo della standardizzazione diretta suddividendo la popolazione in 6 gruppi di uguale numerosità (0-4, 5-9, 10-14 anni, maschi e femmine).

Risultati: nel 2019-2020 sono stati diagnosticati in tutta la regione 237 casi di diabete tipo 1 in soggetti di età <15 anni. Il rapporto M/F era 1,4 e l'età media di esordio è stata di 8,7 anni. L'incidenza cumulativa nel biennio è stata pari a 66 casi per 100.000 residenti/anno Il picco di incidenza è stato registrato nel 2020 nei maschi di età 10-14 anni: 89 casi per 100.000. L'incidenza standardizzata del biennio è stata pari a 64 per 100.000/anno. La frequenza di chetoacidosi all'esordio è stata del 28%. Un quarto delle chetoacidosi erano forme severe (pH<7.10). Il numero di esordi durante il lockdown del 2020 è stato simile rispetto allo stesso periodo del 2019 così come la frequenza delle DKA: 24% vs 21% (p=ns)

Conclusioni: l'incidenza del diabete tipo 1 in Sardegna, a differenza di quanto riscontrato in altre nazioni come la Finlandia, si mantiene elevata e sembra continuare ad aumentare. Questi dati confermano la necessità di istituire nella nostra regione un registro regionale per l'epidemiologia del diabete tipo 1 e di realizzare una rete di diabetologia pediatrica regionale, come previsto nel piano nazionale della malattia diabetica, per programmare e garantire un'assistenza ottimale a tutti i pazienti con T1DM.

175 - ASSOCIAZIONE FRA ACIDO URICO E FATTORI DI RISCHIO CARDIOMETABOLICO IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1

FRANCESCO MARIA ROSANIO (1) - ENZA MOZZILLO (1) - VALENTINO CHERUBINI (2) - MAURIZIO DELVECCHIO (3) - FRANCESCA DI CANDIA (1) - BRUNELLA IOVANE (4) - CLAUDIO MAFFEIS (5) - GIULIO MALTONI (6) - SARA MONTI (7) - MARIA ROSELLA RICCIARDI (8) - CARLO RIPOLI (8) - ELVIRA PICCINNO (3) - CLAUDIA ANITA PIONA (5) - RICCARDO SCHIAFFINI (9) - VALENTINO TIBERI (2) - ANGELA ZANFARDINO (10) - ADRIANA FRANZESE (1) - PROCOLO DI BONITO (11)

CENTRO REGIONALE DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA,, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI, SEZIONE DI PEDIATRIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FED, NAPOLI, ITALIA (1) - UNITÀ DI ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA PEDIATRICA, DIPARTIMENTO DELLA SALUTE DELLE DONNE E DEI BAMBINI. AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, OSPEDALI RIUNITI "G. SALESII", ANCONA., ANCONA, ITALIA (2) - UOC MALATTIE METABOLICHE E GENETICHE, OSPEDALE PEDIATRICO GIOVANNI XXII, BARI., BARI, ITALIA (3) - DIABETOLOGIA PEDIATRICA, U.O. PEDIATRIA GENERALE E D'URGENZA AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA., PARMA, ITALIA (4) - CENTRO REGIONALE DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA, UNIVERSITÀ E AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA, VERONA., VERONA, ITALIA (5) - PROGRAMMA DI MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE, U.O. PEDIATRIA, IRCSS AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA., BOLOGNA, ITALIA (6) - U.O. DI PEDIATRIA, U.O. DI PEDIATRIA DI CESENA., CESENA, ITALIA (7) - SSD DIABETOLOGIA PEDIATRICA, OSPEDALE MICROCITEMICO, ARNAS G. BROTZU CAGLIARI., CAGLIARI, ITALIA (8) - UOC DIABETOLOGIA, OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ, ROMA., ROMA, ITALIA (9) - CENTRO REGIONALE DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA G. STOPPOLONI, UNIVERSITÀ DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI., NAPOLI, ITALIA (10) - UNITÀ DI MEDICINA INTERNA, OSPEDALE SANTA MARIA DELLE GRAZIE, POZZUOLI, POZZUOLI, ITALIA (11)

Obiettivi: Scopo dello studio: valutare la relazione fra acido urico (AU) e fattori di rischio cardio-metabolico (RCM) in una popolazione di giovani con diabete tipo 1 (DT1)

Metodi: I livelli di AU sono stati analizzati in 31 soggetti sani normopeso e in 1187 giovani con DT1 di pari età (5-17 anni). Nel gruppo con DT1 sono stati analizzati creatinina, colesterolo-HDL, trigliceridi (Tg), velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e lo SPISE (marker di insulino-sensibilità calcolato con la formula: $600 \times (\text{HDL} / 0.185) / (\text{Tg} \times 0.2 \times \text{BMI} / 1.338)$). Inoltre, è stato calcolato uno score continuo di RCM (cRCM-Zscore) mediante regressione lineare standardizzata per età e sesso per ognuno dei seguenti fattori: rapporto Tg/colesterolo-HDL, rapporto Colesterolo/HDL (Col/HDL), HDL, SPISE, eGFR. I residui standardizzati ottenuti dalle singole regressioni sono stati sommati per ottenere il cRCM-Zscore. Alti livelli di AU, Tg/HDL, Col/HDL e cRCM-Zscore sono stati definiti dal 75° percentile delle singole variabili; così come il basso HDL è stato definito dal 25° percentile calcolato nella popolazione diabetica. Un basso livello di SPISE è stato definito da un valore standard ≤ 6.61 , un eGFR moderatamente basso è stato definito da un eGFR $< 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (MRGFR). Risultati: I diabetici presentavano valori di AU inferiori ai controlli (3.5 ± 1.0 vs $4.5 \pm 1.0 \text{ mg/dL}$, $P < 0.0001$). I diabetici sono stati suddivisi in qAUrtili (Q) di AU. Abbiamo condotto una regressione logistica utilizzando ogni fattore di RCM come variabile dipendente; età, HbA1c e i qAUrtili di AU come covariate (il Q1 era la categoria di riferimento). Alti livelli di AU (Q4: $\geq 4.2 \text{ mg/dL}$) erano associati ad un odds ratio di 2.45 (1.59-3.79) per alto rapporto Tg/HDL, 2.00 (1.32-3.02) per alto Col/HDL, 2.02 (1.35-3.02) per basso HDL, 3.00 (1.93-4.60) per alto cRCM-Zscore, 3.16 (1.33-7.53) per basso SPISE, 4.00 (2.49-6.43) per MRGFR ($P < 0.001$ per tutti), rispetto al Q1.

Conclusioni: Questi dati dimostrano che, nonostante il DT1 esibisca livelli di AU inferiori rispetto ai non diabetici, un valore "alto normale" di AU ($\geq 4.2 \text{ mg/dL}$), è associato a dislipidemia, bassa insulino-sensibilità, cRCM-Zscore e MRGFR. Il nostro studio dimostra che nella pratica clinica l'AU può essere utile per identificare giovani con DT1 e con un alterato profilo di rischio CM.

188 - Attività fisica, sedentarietà e fitness in adolescenti con diabete di tipo 1.

Giuliana Valerio (1) - Dario Iafusco (2) - Patrizia Calella (1) - Francesca Casaburo (2) - Antonella Chianese (2) - Francesca Cozzolino (1) - Anna Gentile (2) - Alessia Piscopo (2) - Serena Rollato (2) - Alessia Terracciano (1) - Veronica Testa (2) - Alda Troncone (2) - Angela Zanfardino (2) - Francesco Zanfardino (2) - Francesca Gallè (1) - Giorgio Liguori (1) - Pasqualina Buono (1)

Università degli Studi di Napoli Parthenope, Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Napoli, Italia (1)
- Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (2)

Obiettivi: Valutare i livelli di attività fisica (AF), sedentarietà e fitness in adolescenti con diabete di tipo 1 (T1D) in relazione alle categorie di indice di massa corporea (BMI) e l'associazione tra AF, fitness e controllo glicemico mediante l'HbA1c.

Metodi: Sono stati arruolati 74 adolescenti con T1D (39 femmine e 35 maschi, età media $14,7 \pm 1,6$ anni), di cui 22 normopeso, 37 in sovrappeso e 15 con obesità. La forma breve dell'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) per adolescenti è stata utilizzata per stimare l'AF settimanale. Il tempo trascorso in comportamenti sedentari (TV, internet e videogiochi) è stato valutato con il questionario Health Behavior in School Children (HBSC). La fitness è stata valutata attraverso: forza di presa della mano (forza isometrica); 2 min-step test (resistenza aerobica) e timed up and go test (equilibrio dinamico, velocità e agilità). L'HbA1c è stata valutata nello stesso giorno di esecuzione dei test.

Risultati: Il tempo impiegato in AF totale (cammino, attività moderata e vigorosa) era mediamente di $9,3 \pm 6,3$ ore/settimana, mentre le ore di sedentarietà erano $8,7 \pm 3,2$ al giorno; in particolare gli adolescenti normopeso spendevano una quantità maggiore di tempo ($p = 0,053$) nel cammino (446 ± 343 minuti/settimanali) rispetto ai coetanei sovrappeso (276 ± 205 minuti) e obesi (293 ± 272 min). Inoltre, gli adolescenti normopeso mostravano una migliore fitness nel timed up and go test rispetto ai coetanei obesi ($p = 0,025$), mentre non vi era differenza negli altri due test. Il tempo impiegato in AF moderata correlava negativamente con l'HbA1c ($r = -0,253$; $p = 0,029$); non vi era correlazione tra fitness e HbA1c.

Conclusioni: Gli adolescenti con T1D, indipendentemente dalla categoria di BMI hanno mostrato elevati livelli di sedentarietà e non raggiungevano i livelli raccomandati di AF settimanale. Maggiori livelli di AF moderata, indipendentemente dal grado di fitness, si associavano ad un migliore controllo glicemico. Ulteriori indagini sono previste al fine di approfondire le interazioni tra attività fisica, fitness, BMI e controllo glicemico.

201 - Relazione tra disturbi psico-emozionali e disordini comportamentali e alimentari in pazienti affetti da Diabete Mellito Tipo 1

Arturo Biasco (1) - Tiziana Timpanaro (1) - Debora Di Paola (1) - Manuela Caruso (1) - Donatella Lo Presti (1)
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA, POLICLINICO DI CATANIA CRR DIABETOLOGIA PEDIATRICA,
CATANIA, Italia (1)

Scopo dello studio è di identificare i disordini comportamentali e alimentari nei pazienti affetti da DMT1, correlandoli alle variabili socio-economiche, alle caratteristiche cliniche e alle problematiche psico-emozionali associate. I Disordini alimentari (DA) e i Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) sono disturbi più comuni in età adolescenziale, periodo in cui la pressione sociale dettata dai canoni di bellezza della società odierna può diventare spesso insostenibile. Uno dei fattori di rischio principali per i pazienti diabetici è rappresentato non solo dalla sostituzione insulinica, ma anche dal regime dietetico severo a cui sono sottoposti. Un numero di pazienti non indifferente manipola infatti l'insulina, omettendone l'assunzione o riducendone il dosaggio, per indurre uno stato di chetosi che facilita la perdita di peso; ovviamente questa pratica può indurre un maggior rischio di complicanze croniche del diabete. I test di screening generici per i disordini alimentari tuttavia non sono adatti al riconoscimento di questi nel paziente affetto da DMT1. Il questionario utilizzato nel nostro studio è il DEPS-R, un questionario autosomministrato di 16 items costruito specificatamente sul paziente diabetico. Per la valutazione psico-comportamentale e per i disturbi emotivi è stato utilizzato lo YSR (Youth Self Report), un questionario di autovalutazione che consiste in 112 items correlati a 8 differenti problematiche psico-sociali: isolamento / depressione, ansietà / depressione; disturbi psicosomatici, disturbi sociali; disturbo dell'attenzione, disturbo del comportamento trasgressivo, disturbo del comportamento aggressivo. Lo studio è stato condotto su 60 pazienti; nel 25 % di questi è risultato uno score positivo per DCA e questi soggetti hanno inoltre riportato un punteggio maggiore nel YSR rispetto a quelli con uno score negativo per DCA. In conclusione, lo studio conferma un'alta prevalenza per DCA nei pazienti diabetici in età adolescenziale e la necessità di utilizzare strumenti di screening appropriati.

214 - Insufficienza renale acuta (AKI) in chetoacidosi grave: una complicanza da non sottovalutare.

Sara Zanetta (1) - Silvia Savastio (1) - Erica Pozzi (1) - Roberta Ricotti (1) - Andrea Manzo (1) - Benedetta Ciacchini (1) - Ivana Rabbone (1)

Divisione di Pediatria, UPO, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1)

Presentazione del caso: L.10 anni presenta poliuria, polidipsia e calo ponderale (6 Kg) da quattro settimane; vomito e dispnea dal giorno precedente. Giunge in DEA in condizioni mediocri, disidratato, PV stabili, GCS 15, respiro di Kussmaul. EGA: pH 6,9, K corretto 1,5 mmol/L, HCO₃⁻ 4,3 mmol/L, glicemia 362 mg/dL, chetonemia 5,1 mmol/L, SBE -27,8 mmol/L. Durante la degenza avviato protocollo SIEDP prevedendo una reidratazione pari a 2,5 L/m²/24h, prima con soluzione fisiologica supplementata con potassio (20 mEq/L), poi associata a insulina in infusione continua (da 0,04 a 1,2U/Kg/h) e sostituita successivamente con raggiungimento di valori di glicemia intorno ai 300 mg/dl da emifisiologica e glucosata al 5% (supplementate con potassio 40 mEq/L), ma senza miglioramento del pH all'EGA. A circa 8 ore dall'avvio della terapia, peggioramento delle condizioni generali con diselettrolitemia, progressiva riduzione del GCS e affaticamento respiratorio. Per episodio di desaturazione e acidosi respiratoria (pH 6,7, PCO₂ 100%), nonostante netta riduzione della chetonemia, si procede a intubazione endotracheale, esecuzione di TAC encefalo (negativa per edema cerebrale) e si trasferisce in Terapia Intensiva.

Durante il supporto ventilatorio, graduale incremento dei valori di creatinina (pari a tre volte il valore iniziale) e di azotemia, riduzione del filtrato, diselettrolitemia (K 1.6 mEq/L), lento miglioramento del pH in assenza di chetonemia.

Ipotesi diagnostiche: chetoacidosi complicata da insufficienza renale acuta con tubulopatia, insufficienza respiratoria da affaticamento muscolare in bambino con sospetta OSAS.

Indagini di I e II livello: valutazione parametri vitali, bilancio liquidi, EGA seriati, chetonemia, creatinina e azoto ureico come fattori prognostici di risoluzione della chetoacidosi e individuazione precoce di insufficienza renale acuta. In programma polisonnografia per escludere OSAS e apnee centrali.

Diagnosi ed eventuale terapia: sospetta tubulopatia renale con acidosi persistente senza chetosi, utile iniziare precocemente bicarbonati (1-2mEq/Kg in 8h), associati a furosemide per vincere la contrazione della diuresi. In caso di ipopotassiemia possibile incrementare supplementazione di K in infusione fino a 0.2-0.5 mEq/Kg/h. Negativizzazione precoce della chetonemia con persistente acidosi e aumento della creatininemia devono far pensare all'AKI, quindi considerare una diversa reidratazione associata ad una eventuale terapia con diuretici e bicarbonati per un più rapido miglioramento clinico e metabolico.

236 - Implementazione della terapia con sistemi Advanced Hybrid Closed Loop in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1: un programma di educazione terapeutica a distanza

Rosalia Roppolo (1) - Elisa Sferrazza (2) - Rossella Vinciguerra (1) - Ilaria Marino (2) - Claudia Sciarrotta (2) - Samuela Benforte (2) - Marcella Pizzo (2) - Francesca Cardella (1)

ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli, Ospedale "G. Di Cristina" CRR Diabetologia Pediatrica, Palermo, Italia (1)
- Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, Palermo, Italia (2)

Obiettivi: Valutare il grado di controllo glicometabolico dopo il passaggio dalla terapia Sensor Augmented Pump (SAP) con funzione Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), alla terapia con sistema Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) in adolescenti con diabete mellito tipo 1 (DMT1) utilizzando un programma di educazione terapeutica strutturato a distanza.

Metodi: Studio di intervento condotto su 12 soggetti con DMT1 di età < 18 anni, in terapia insulinica con microinfusore Tandem Basal IQ da oltre 1 anno, arruolati per iniziare la terapia con sistema AHCL Control-IQ. Il programma educativo, svolto a distanza su piattaforma Google Meet, date le restrizioni imposte dalla Pandemia Covid-19, ha previsto due incontri di gruppo, ciascuno della durata di 2 ore, al termine dei quali sono stati valutati la correttezza dei setting della terapia insulinica e le conoscenze sulla tecnologia Control-IQ attraverso questionario a risposta multipla. Tre incontri a distanza erano previsti nel mese successivo all'avvio della terapia AHCL. Sono stati valutati: Valore medio glucosio sensore (GM), Coefficiente Variazione (CV), Glucose Management Indicator (GMI), Time in range (TIR), Time above range (TAR) >180 mg/dl; TAR > 250 mg/dl; Time below range (TBR) < 70 mg/dl; TBR < 54 mg/dl.

Risultati: I 4 soggetti (2M) che hanno completato il percorso educativo e iniziato la terapia con AHCL avevano un'età media di 14,4 anni (range 12,2- 16,6) e durata media di diabete di anni 6,0 + 3,0. Nei tre mesi precedenti l'avvio della terapia AHCL, il valore mediano e il range interquartile delle metriche del CGM nella popolazione studiata erano: GM 127,5mg/dl (115,2-159,2), CV 35,5% (22,2-39,2) GMI 6,3%(6,0-7,0), TIR 78,0%(63,7-94,5) TAR > 180 mg/dl: 11,5%(3,2-25,7) TAR > 250 mg/dl 2,5%(1,5-7,5), TBR <70 mg/dl 3,0%(1,0-6,5), TBR < 54 mg/dl 1,0%(0,0-2,7). Al termine del periodo di follow up, durato tre mesi, non sono state osservate differenze significative dei parametri di controllo glicometabolico analizzati.

Conclusioni: I dati del nostro studio sono limitati dalla scarsa numerosità della casistica e dal breve follow-up. I sistemi AHCL sono una realtà terapeutica recente per i soggetti con DMT1 e la valutazione della loro efficacia deve tenere conto del programma educativo adottato per implementarli.

250 - Il ruolo della telemedicina in una popolazione di bambini e adolescenti con diabete tipo 1

Khaled Shaker (1) - Davide Tinti (1) - Michela Trada (1) - Sara Giorda (1) - Luisa de Sanctis (1)

Centro di Diabetologia Pediatrica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia (1)

La telemedicina è stata integrata negli ultimi anni all'interno del percorso di cura di diverse patologie, in particolare quelle croniche. Durante la pandemia globale da COVID-19, le visite mediche per i pazienti affetti da diabete tipo 1 (DMT1) hanno subito una battuta d'arresto, con incremento dei casi di chetoacidosi e peggioramento della qualità delle cure. Per tali motivi, abbiamo creato un percorso di assistenza ad hoc per bambini ed adolescenti affetti da DMT1, ed abbiamo valutato le variazioni rispetto i principali parametri di compenso glicemico, ovvero HbA1c, il Glucose Management Indicator (GMI), il coefficiente di variazione (CV), il tempo speso in ipoglicemia (TBR), in range (TIR) ed in iperglicemia (TAR) tra il periodo antecedente la visita e quello successivo. Sono stati inoltre valutati una serie di aspetti della televisita attraverso un questionario (punteggio 1-4), inclusi l'utilità e la facilità d'uso, la qualità dell'interfaccia e dell'interazione, l'affidabilità, la soddisfazione e la possibilità di un futuro utilizzo. Le medie sono state confrontate tramite T-test per campioni appaiati.

Il questionario è stato proposto a tutti i pazienti che hanno ricevuto una prestazione di televisita nel periodo compreso tra dicembre 2020 e marzo 2021. Dei 73 pazienti, 64 hanno risposto al questionario ovvero l'87% (50% sesso femminile, età media 11,6 anni), con un'età compresa tra 3 e 18 anni. L'età di malattia media era di $4,4 \pm 3,58$ anni. L'88,7% dei soggetti che ha compilato il questionario era un genitore, negli altri casi il minore era assistito.

Riguardo i dati metabolici non si sono osservate differenze significative rispetto il GMI (57 ± 9 vs. 56 ± 8 mmol/mol), CV ($34,1 \pm 6,9$ vs $35,2 \pm 5,9\%$), TBR ($2,5 \pm 2,3$ vs. $2,7 \pm 2,8\%$), TIR ($60,8 \pm 18,7$ vs. $61,5 \pm 18,0\%$), e il TAR ($36,6 \pm 19,6$ vs. $35,4 \pm 19\%$). Una differenza significativa è stata invece osservata per l'Hb glicata (da 60 ± 12 a 57 ± 11 mmol/mol, $p < 0.001$). La mediana dei punteggi dei singoli domini del questionario è stata di 4, senza alcun punteggio inferiore a 3,5.

In conclusione, il percorso di telemedicina messo in atto per i bambini ed adolescenti con DMT1 seguiti nel nostro Centro non ha dimostrato un peggioramento dei parametri clinici, mentre ha dimostrato una alta soddisfazione all'utilizzo.

264 - Angiografia con tomografia a coerenza ottica (esame OCT-A) ed elettroretinogramma multifocale (mfERG) in pazienti con DMT1

Marianna Strazzeri (1) - TIZIANA TIMPANARO (1) - ANTONINO LONGO (2) - MANUELA CARUSO (1) - DONATELLA LO PRESTI (1)

A.O.U. POLICLINICO DI CATANIA, C.R.R. PEDIATRICA CATANIA, CATANIA, Italia (1) - A.O.U. POLICLINICO DI CATANIA, CLINICA OCULISTICA, CATANIA, Italia (2)

BACKGROUND. La retinopatia diabetica è la complicanza microvascolare più comune del diabete mellito ed è la principale causa di cecità negli adulti dei paesi industrializzati e la quarta causa di cecità in tutte le fasce di età nei paesi in via di sviluppo. L'obiettivo del nostro studio è quello di individuare delle alterazioni precoci della retina in pazienti pediatriche con DMT1 in assenza di retinopatia, per rilevare tempestivamente gli stadi della retinopatia diabetica che richiedono un trattamento e quindi consentire la prevenzione del danno visivo correlato.

OBIETTIVI. Valutare le caratteristiche anatomiche e funzionali della retina in pazienti pediatriche con diabete di tipo 1 in assenza di retinopatia.

MATERIALI E METODI. Lo studio è di tipo prospettico, caso-controllo nel quale sono stati inclusi consecutivamente pazienti pediatriche di età inferiore ai 18 anni, con un diabete di tipo 1 in buon compenso glico-metabolico e senza segni clinici di retinopatia diabetica. E' stata eseguita un'angiografia con tomografia a coerenza ottica (esame OCT-A) e un elettroretinogramma multifocale (mfERG) previa instillazione oculare di tropicamide all'1%. E' stato selezionato come controllo un gruppo di soggetti sani, abbinati per età, sesso e rifrazione.

RISULTATI. Un totale di 50 pazienti sono stati esaminati nello studio, 25 pazienti diabetici e 25 controlli sani, con età media di 13±2 anni. L'età media di insorgenza del diabete è di 7±3 anni (range 1-10). Rispetto ai controlli sani, i pazienti diabetici avevano, nell'area perifoveale, uno spessore inferiore degli strati retinici interni, una minore densità del plesso capillare retinico superficiale e una ridotta ampiezza dell'onda P1 nel mfERG. È stata trovata una correlazione tra l'ampiezza di P1 e la durata del diabete, ma non con i livelli effettivi di HbA1C.

269 - La telemedicina come valido strumento di controllo glicemico in pazienti affetti da Diabete Mellito di Tipo 1: uno studio caso-controllo durante l'emergenza SARS-Cov-2.

Stefano Tumini (1) - Massimiliano Raso (2) - Maria Alessandra Saltarelli (2) - Milena Catenaro (2)
UOSD servizio di diabetologia pediatrica e del rischio cardio metabolico, ospedale ss.annunziata, Chieti, Italia
(1) - Clinica Pediatrica, Università degli studi G.D'Annunzio, Pescara, Italia (2)

Obiettivo

Confrontare gli indici di controllo glicemico rilevati con monitoraggio continuo del glucosio (CGM/FGM) in pazienti che hanno eseguito valutazione diabetologica in telemedicina e pazienti che non hanno aderito a tale modalità di erogazione delle cure durante la pandemia da COVID-19.

Metodi

Sono stati raccolti i dati di 80 pazienti con DMT1 di età < 18 anni che utilizzavano FGM o CGM. Sono stati utilizzati gli indici suggeriti dalla consensus ADA: tempo attivo del CGM (TA), HbA1c stimata, deviazione standard (DS), coefficiente di variazione (CV), TAR >250 mg/dl, TAR 181-250 mg/dl, TIR, TBR 54-69 mg/dl, TBR <54 mg/dl. Sono stati analizzati 2 gruppi di 40 pazienti: Gruppo A (soggetti che aveva eseguito una visita diabetologica in telemedicina con condivisione dei dati del sensore), Gruppo B (40 pazienti che non hanno eseguito nessuna visita a causa del lockdown). I due gruppi erano sovrapponibili per età, sesso, durata del diabete, parametri auxologici e controllo metabolico.

Sono stati considerati 3 periodi di studio: I, gennaio-marzo 2020 (periodo pre-lockdown); II, aprile-giugno 2020 (teleconsulto Gruppo A); III, da luglio a settembre 2020 (visita ambulatoriale in presenza).

Risultati

Nel periodo I si è evidenziata nel Gruppo A rispetto al Gruppo B una maggiore percentuale di utilizzo del CGM (TA Gruppo A vs B: $80.4 \pm 17.9\%$ vs $66.4 \pm 17.6\%$) ed una minore variabilità glicemica (CV Gruppo A vs B: $37.2 \pm 7.2\%$ vs $40.6 \pm 5.5\%$; DS Gruppo A vs B: 61.9 ± 16.8 mg/dl vs 68.8 ± 16.2 mg/dl). Nel periodo II, nel Gruppo A si è assistito ad un miglioramento statisticamente significativo di TIR (Gruppo A vs B: $63.3 \pm 14.6\%$ vs $54.2 \pm 16.4\%$). Nel periodo III tali pazienti hanno inoltre continuato a presentare un TIR migliore (Gruppo A vs B: $61.2\% \pm 13.7$ vs $53.2 \pm 15.4\%$).

Conclusioni

I pazienti che hanno eseguito follow-up mediante telemedicina hanno presentato un miglior controllo glicemico. La telemedicina nel periodo di pandemia da SARS-Cov-2 ha rappresentato una valida metodica alternativa di follow-up nei pazienti affetti da DMT1.

DSD

94 - Caso Clinico: Iter diagnostico/terapeutico di un caso di disgenesi gonadica completa con cariotipo 46,XY.

Federico Baronio (1) - Anita Wischmeijer (2) - Soara Menabò (3) - Ilaria Mancini (4) - Lilia Baldazzi (3) - Christine Schwienbacher (5) - Rita Ortolano (1) - Antonio Balsamo (1)

Unità Operativa di Pediatria, Programma Endocrinologia, Centro Endo-ERN, AOU S.Orsola-Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Bologna, Italia (1) - Servizio di Consulenza Genetica, Centro di Coordinamento Rete Provinciale Malattie Rare, Ospedale di Bolzano, Bolzano, Italia (2) - UO Genetica Medica, AOU S.Orsola-Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Bologna, Italia (3) - UO Ginecologia, AOU S.Orsola-Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Bologna, Italia (4) - Laboratorio di Citogenetica, Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Ospedale di Bolzano Italia., Bolzano, Italia (5)

La probanda è una ragazza caucasica con amenorrea primaria e assenza di sviluppo mammario all'età di 16 11/12 aa. Genitori non consanguinei; un fratello maggiore in buona salute e un fratello gemello (EG 31 gg; PN 1450gr) con riferita agenesia del corpo calloso e problemi comportamentali socio-emotivi. La madre (menarca 14 aa e utero bicorni) ha presentato 4 aborti spontanei precoci e 1 feto nato morto (46,XX) al 6° mese di gravidanza; restante anamnesi familiare negativa. La paziente (PN 859gr) presentava genitali esterni femminili tipici (EGS= 2), scarsa peluria pubica e ascellare e assenza di telarca. Dopo consulenza endocrinologica e genetica, nel sospetto di differenza dello sviluppo del sesso, sono stati effettuati (2017) la determinazione del cariotipo risultato 46,XY maschile normale con FISH SRY positiva. L'ecografia pelvica e la successiva risonanza magnetica del bacino hanno mostrato un utero ipoplastico (STAP 40x13x8 mm) e nessun tessuto gonadico identificabile. La valutazione di laboratorio ha rivelato gonadotropine elevate, e steroidi sessuali gonadici e AMH non rilevabili, coerenti con insufficienza gonadica. Pertanto, i dati clinico-strumentali e laboratoristici erano compatibili con una disgenesi gonadica completa.

Per individuare la causa della condizione sono quindi stati eseguiti e risultati negativi (2018): analisi molecolare dei geni NR5A1 (SF1) e SRY, e MLPA dei geni NROB1 (DAX1), WNT4, SOX9, NR5A1, SRY. L'array-CGH ha identificato due microduplicazioni senza chiaro significato patologico trasmessi dalla madre. Infine (04/2020), l'analisi di un pannello NGS con 33 geni causativi di DSD ha mostrato la presenza in eterozigosi della variante c.556A>G, p.Arg186Gly in MAP3K1, non descritta in letteratura, classificata come "probabilmente patogenetica".

Con il consenso della paziente, è stata iniziata (07/2019) una terapia ormonale sostitutiva femminilizzante a dosi moderatamente progressive di soli estrogeni naturali in cerotto (18 mesi) e poi estro-progestiniche (03/2021) sequenziali; il primo ciclo è avvenuto 23 giorni dopo il cambio terapeutico. In programma è una laparoscopia esplorativa per la ricerca di gonadi disgenetiche e l'eventuale loro asportazione come profilassi antitumorale. Questo report aggiunge una nuova alterazione patogenetica nel gene MAP3K1, ed evidenzia l'importanza clinica di considerare i difetti in MAP3K1 nella diagnosi differenziale per la disgenesi gonadica completa o parziale.

253 - Sindrome da insensibilità completa agli androgeni: diagnosi genetica in un ampio gruppo di pazienti italiane

Nina Tyutyusheva (1) - ILARIA MANCINI (2) - FULVIA BALDINOTTI (1) - LILIA BALDAZZI (2) - MARIA ADELAIDE CALIGO (1) - CRISTINA MUCARIA (1) - DIEGO PERONI (1) - MARIA CRISTINA MERIGGIOLA (2) - SILVANO BERTELLONI (1)

Università di Pisa, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, PISA, Italia (1) - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA, OSPEDALE S.ORSOLA DI BOLOGNA, BOLOGNA, Italia (2)

PREMESSA

La sindrome da insensibilità agli androgeni (Androgen Insensitivity Syndrome o AIS; 1: 20.000 - 1: 100.000 nati/anno con cariotipo 46,XY) rappresenta una delle principali cause dei disordini/differenze della differenziazione sessuale (DSD). L'AIS è dovuta a mutazioni inattivanti nel gene AR, che codifica per il recettore degli androgeni. Queste persone presentano quindi un recettore anomalo, per cui gli androgeni non possono esplicare in toto (AIS completa o CAIS: fenotipo femminile) o parzialmente (AIS parziale/minima: fenotipo genitale ambiguo/maschile) la loro azione a livello dei tessuti bersaglio sia durante la vita intrauterina che postnatale.

OBIETTIVI

Valutare le mutazioni di AR in un ampio gruppo di persone con CAIS.

METODI

E' stata effettuata una revisione delle varianti genetiche di AR rilevate in bambine, adolescenti e donne adulte con cariotipo 46,XY e fenotipo completamente femminile seguite presso il servizio di Endocrinologia Pediatrica di Pisa e presso l'UOC Ginecologia e Ostetricia di Bologna.

RISULTATI

Sono state individuate mutazioni del gene AR in 72 pazienti (età 27,0±11.3 anni). E' stato possibile ottenere una dettagliata descrizione della variante genetica di AR in 66/72 pazienti (92%) (Tabella).

Variante genetica	Tipologia	n.	%
Mutazioni puntiformi	"missenso", risultanti da sostituzioni amino-acidiche o "nonsense", per un codone di stop	43/66	65,1
Inserzioni o delezioni amminoacidiche	"frame-shift", terminazione prematura o allungamento della proteina	8/66	12,1
Mutazioni introniche/giunzione introne-esone	Alterazione dello splicing del RNA	8/66	12,1
Delezioni	Parziali o totali	7/66	10,6

Il 44,2% delle mutazioni è risultata già descritta in letteratura (AR database, McGill University). Nel 55,8% delle pazienti sono state rilevate mutazioni non precedentemente riportate nei database internazionali. In questa serie di pazienti erano presenti 13 coppie di sorelle.

CONCLUSIONI

I dati di questa casistica dimostrano una rilevante variabilità di mutazioni in AR nelle bambine/donne italiane con CAIS; molte varianti sembrano essere specifiche per la nostra popolazione, non essendo riportate in casistiche internazionali. Non è rara la ricorrenza in più membri di una stessa famiglia. La valutazione genetica permette una diagnosi di certezza di CAIS e una migliore presa in carico delle pazienti con questo raro DSD.

GH E FATTORI DI CRESCITA

23 - EFFETTI DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE CON GH NEL GIOVANE ADULTO OBESO CON SINDROME DI PRADER-WILLI

Graziano Grugni (1) - Antonino Crinò (2)

Istituto Auxologico Italiano, IRCCS Ospedale S. Giuseppe, UO Auxologia, Verbania, Italia (1) - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, UOC Endocrinologia, Roma, Italia (2)

OBIETTIVI Le stimate fenotipiche che contraddistinguono la sindrome di Prader-Willi (PWS) comprendono a tutte le età segni e sintomi peculiari di una condizione di deficit di GH (GHD). Nel giovane adulto con PWS è possibile osservare un incremento della massa grassa ed una riduzione della massa magra, ridotte performances muscolari, alterazioni metaboliche predisponenti a complicanze cardiovascolari, una ridotta mineralizzazione scheletrica ed un peggioramento della qualità di vita. A questo riguardo l'efficacia della terapia con GH (GHT) è ben documentata nei bambini e negli adolescenti, mentre i dati relativi alle età successive sono ancora frammentari ed a breve termine. Obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia della GHT a lungo termine in un gruppo di giovani adulti obesi con PWS.

METODI Sono stati reclutati 12 soggetti [5 femmine, età 26.7 ± 5.9 anni (media \pm DS), 6 GHD/6 non-GHD] con diagnosi genetica di PWS (11 del15/1 UPD15), sottoposti a GHT da almeno 10 anni. Sono stati determinati all'inizio ed all'età di 40.1 ± 6.7 anni: indice di massa corporea (BMI: kg/m²), glicemia, insulina, HOMA-IR, HbA1c, IGF-I, quadro lipidico, pressione arteriosa, percentuale di massa grassa (BF%) e densità minerale ossea (BMD) mediante DEXA total body, oltre al dispendio energetico a riposo (REE) mediante calorimetria indiretta. L'analisi statistica è stata condotta mediante t-test per dati appaiati e test della somma dei ranghi di Wilcoxon, quando appropriato.

RISULTATI Dopo una media di 13.4 anni di GHT si è osservato: una riduzione di BMI (42.0 ± 6.3 vs 37.8 ± 4.9 : $p < 0.04$) e BF% (54.9 ± 4.3 vs 49.6 ± 6.8 : $p < 0.002$); un incremento della IGF-I (112 ± 72.5 vs 158 ± 76.3 : $p < 0.02$); un incremento della glicemia (84.8 ± 21.4 vs 96.8 ± 20.4 : $p < 0.002$), senza variazioni di insulinemia (10.0 ± 4.4 vs 12.2 ± 8.2 : $p < 0.3$), HbA1c (5.7 ± 0.8 vs 5.7 ± 0.7 : $p < 0.8$) e HOMA-IR (2.10 ± 0.9 vs 3.02 ± 2.3 : $p < 0.1$); un incremento del rapporto percentuale REE/REE predetto che non raggiungeva la significatività statistica (0.85 ± 0.06 vs 0.92 ± 0.1 : $p < 0.06$). Non vi erano modificazioni sostanziali per gli altri parametri presi in considerazione.

CONCLUSIONI La GHT a lungo termine nell'adulto obeso con PWS sembra essere in grado di determinare un significativo miglioramento dell'assetto ponderale e della composizione corporea; l'incremento della glicemia suggerisce la necessità di monitorare attentamente i suoi possibili effetti negativi sul metabolismo glucidico.

44 - UTILIZZO DI UN PANNELLO DI GENI MEDIANTE NGS (NEXT GENERATION SEQUENCING) IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI CON BASSA STATURA IDIOPATICA

Valentina Mancioffi (1) - Alberto Giorgis (1) - Mara Giordano (2) - Simona Mellone (2) - Nicolino Grasso (1) - tiziana miraglia (1) - giulia minelli (1) - Eleonora Miglio (1) - Antonella Petri (1) - Silvia Parlamento (1) - Flavia Prodam (3) - Ivana Rabbone (1) - Simonetta Bellone (1)

AOU Maggiore della Carità di Novara,SCDU Pediatria, Università del Piemonte Orientale,Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1) - AOU Maggiore della Carità di Novara,Laboratorio di Genetica Umana, Università del Piemonte Orientale,Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (2) - AOU Maggiore della Carità di Novara,Endocrinologia, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Novara, Italia (3)

UTILIZZO DI UN PANNELLO DI GENI MEDIANTE NGS (NEXT GENERATION SEQUENCING) IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI CON BASSA STATURA IDIOPATICA

AUTORE PRESENTANTE: < 35 ANNI

BACKGROUND

La dicitura bassa statura idiopatica (ISS) definisce un gruppo di pazienti caratterizzati dalla presenza di bassa statura ad eziologia ignota in cui una componente genetica appare ragionevolmente verosimile. Le tecniche di analisi del DNA di ultima generazione quali NGS hanno permesso di amplificare notevolmente le possibilità diagnostiche. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare, in una coorte di pazienti pediatrici con ISS, la presenza di alterazioni geniche causa di scarso accrescimento combinando l'utilizzo di un pannello di geni mediante NGS alla valutazione clinico auxologica.

MATERIALI E METODI

È stata studiata una coorte di 34 pazienti con ISS seguiti presso il nostro ambulatorio. Sono stati estrapolati retrospettivamente i dati anamnestici, familiari, auxologici, laboratoristici e strumentali di ciascun paziente. Tutti i soggetti hanno eseguito un pannello di 67 geni mediante metodica NGS. In base al riscontro di varianti è stata eseguita per ogni paziente una disamina circa la correlazione tra fenotipo clinico/laboratoristico e la presenza di mutazione genetica.

RISULTATI

L'analisi genetica ha evidenziato la presenza di varianti in 20 dei soggetti analizzati (59%), con presenza di varianti multiple in 5 di essi. Le varianti sono state classificate come di incerto significato clinico in 16 casi (80%), di probabile significato patogenetico in 2 casi (10%) e di significato patogenetico certo in ulteriori 2 casi (10%). L'analisi di correlazione clinico-laboratoristica ha evidenziato in 6 pazienti (18%) un'associazione causale tra mutazione riscontrata ed il fenotipo clinico espresso.

CONCLUSIONE

Nel 18% dei casi è stato possibile definire le mutazioni individuate quali causa primaria di bassa statura, vista la concordanza tra clinica e variante genetica riscontrata. La definizione diagnostica ha guidato la successiva scelta terapeutica, privilegiando la terapia con ormone della crescita in quei pazienti in cui le evidenze scientifiche la supportavano e ne dimostravano un beneficio a lungo termine.

L'utilizzo di pannelli genetici su una popolazione selezionata può in una discreta percentuale dei casi portare ad una definizione diagnostica. I limiti sono rappresentati dalla difficoltà nell'interpretazione dei dati prodotti. L'anamnesi e la valutazione clinica devono guidare lo specialista nella richiesta delle indagini genetiche, a cui deve far seguito una collaborazione tra specialisti, soprattutto Pediatra, Genetista di laboratorio e Genetista clinico.

61 - VALUTAZIONE DELLA STATURA DEFINITIVA IN PAZIENTI CON DEFICIT DI GH IDIOPATICO NON PERMANENTE: RISULTATI PRELIMINARI

Agnese Murianni (1) - Chiara Guzzetti (1) - Anastasia Ibba (1) - Letizia Casula (1) - Sandro Loche (1)

**SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao",
ARNAS G. Brotzu, Cagliari, Italia (1)**

Obiettivi

La diagnosi di deficit di ormone della crescita (DGH) si basa su parametri clinico-auxologici, biochimici e neuroradiologici. I test da stimolo e il dosaggio di IGF-1 utilizzati per valutare la secrezione di GH hanno una scarsa accuratezza diagnostica. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la statura definitiva (FH) di soggetti con bassa statura e IGF-1 $\leq -1,5$ SDS.

Metodi

Sono stati inclusi nello studio retrospettivo 29 pazienti (età 12,3 (3,75-15,9) anni; 20 maschi) con bassa statura (H SDS -2,66 (-4,50- -1,70)), ridotta velocità di crescita (HV SDS -2,64 (-6,91- -0,29)) e concentrazioni di IGF-1 $\leq -1,5$ SDS (-2,64 (-5,48- -1,55) SDS). In tutti i pazienti, AGA nati a termine, sono stati valutati: BMI, stadio puberale, HV, età ossea, IGF-1 e IGF1BP3 basali, picco di risposta al test da stimolo (clonidina, arginina, GHRH+Arginina e insulina), statura bersaglio (TH) e FH. In 14 pazienti (età 12,15 (5,2-15,3) anni, gruppo A) la risposta a 2 test da stimolo era <10 $\mu\text{g/L}$ e la RM encefalo-ipofisi era nella norma. In questi pazienti è stata posta la diagnosi di GHD idiopatico isolato e hanno praticato terapia sostitutiva sino al raggiungimento della FH. 15 pazienti (età 12,9 (7,5-15,9) anni, gruppo B) hanno mostrato una risposta al test da stimolo >10 $\mu\text{g/L}$. I dati sono riportati come mediana (range).

Risultati

Età, sesso, BMI SDS, velocità di crescita SDS, IGF1 SDS, IGF1BP3 SDS, età ossea, stadio puberale, sono risultati simili nei 2 gruppi. La FH è risultata simile nei due gruppi (rispettivamente -1,92 (-3,26-0,57) SDS e -1,52 (-3,12-0,08) SDS, $p=0,52$), all'interno del bersaglio genetico (H SDS-TH SDS rispettivamente -0,75(-1,64-0,57) e 0,020 (-1,97-1,02), $p=0,13$). Il guadagno di statura è stato di 1,16 (0,2-2,27) SDS nei casi e 0,96 (0,23-2,42) SDS nei controlli, $p=0,59$.

Conclusioni

Il nostro lavoro dimostra che il gruppo di pazienti con GHD idiopatico non ha beneficiato in maniera significativa della terapia con GH. Questo dato è verosimilmente da ricondurre alla scarsa accuratezza dei test da stimolo e dell'IGF-1. Bambini affetti da bassa statura idiopatica, infatti, potrebbero erroneamente essere etichettati come GHD idiopatici.

68 - CASO CLINICO: Progressione di sindrome di Chiari nel corso di terapia con GH in paziente con ghiandola pituitaria posteriore ectopica.

EGIDIO CANDELA (1) - Stefano Zucchini (2) - Mino Zucchelli (3) - Carolina Barberi (1) - Andrea Scozzarella (1) - Alessandra Cassio (4)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna., Bologna, Italia (1) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCSS AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA S.ORSOLA-MALPIGHI, Bologna, Italia (2) - IRCCS-Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, IRCCS Ospedale Bellaria, Bologna, Italia (3) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCCS AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA S.ORSOLA-MALPIGHI/Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (4)

E' noto come la malformazione di Chiari di tipo I (CM-1) possa essere associata ad un GHD fino a circa il 4% dei casi. Non vi è accordo sulle possibili modificazioni del quadro clinico-radiologico nel corso della terapia sostitutiva.

Paziente di 5.5 anni giunto alla nostra attenzione per scarso accrescimento. Nato a termine da gravidanza normodecorsa (peso alla nascita al 3°centile). Anamnesi negativa.

Alla nostra valutazione, il paziente misura 99 cm (-2,93 SDS) con velocità di crescita nell'ultimo anno di -3.14 SDS. Esegue prelievo per emocromo, celiachia, funzionalità renale e tiroidea risultato nella norma. Eseguiti test da stimolo per lo studio della secrezione del GH (picco dopo arginina 5.31 ng/ml, dopo clonidina 6.34 ng/ml). Età ossea 4 anni. Alla RMN encefalo e colonna riscontro di ghiandola pituitaria posteriore ectopica (PSIS) e CM-1 (12 mm). Non idrocefalo né siringomielia. Prescritto un trattamento con rhGH a basse dosi (0.0125 mg/kg/die). Due settimane dopo l'inizio della terapia, comparsa di importante cefalea suboccipitale che ha richiesto dapprima riduzione del dosaggio e successivamente sospensione della terapia, con rapida risoluzione del quadro clinico. Dopo 3 settimane di interruzione, ripresa della terapia alla stessa dose con buona tolleranza per i successivi 8 mesi e risposta accrescitiva soddisfacente (aumento della velocità di crescita di + 0,54 SDS). Dopo adeguamento del dosaggio (0.0130 mg/kg/die), nuova comparsa di cefalea occipitale ingravescente, esacerbata durante le manovre di Valsalva. Alla RMN peggioramento dell'ernia tonsillare cerebellare (15 mm) con ulteriore riduzione della cisterna aracnoidea perimidollare. Dopo discussione multidisciplinare, decisa correzione neurochirurgia della CM-1. A seguito dell'intervento, il paziente non ha mostrato ulteriori episodi di cefalea ed ha ripreso la terapia con rhGH alla dose di 0.016 mg/kg/die con beneficio accrescitivo (velocità di crescita +2.24 SDS) e assenza di cefalea.

In conclusione, il nostro caso mostra come la terapia con rhGH possa indurre una sintomatologia specifica in un soggetto con PSIS e malformazione di Chiari, tale da impedire la prosecuzione del trattamento anche a basse dosi. Solo l'intervento chirurgico è stato in grado di risolvere il problema e di poter riprendere la terapia sostitutiva ad un dosaggio adeguato.

84 - Il livello di IGF-1 alla diagnosi di GHD è il parametro con maggior influenza sul picco di GH al GHRH-arginina test effettuato al termine della terapia sostitutiva

Stefano Zucchini (1) - Veronica Gasparri (2) - Alice Marzatico (3) - Francesca Levi Della Vida (3) - Giulio Di Donato (3) - Federico Baronio (1) - Alessandra Cassio (4)

Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (1) - Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, Università di Bologna, Bologna, Italia (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (3) - Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università di Bologna, Bologna, Italia (4)

Il picco di GH dopo GHRH-arginina test <19 ng/ml effettuato al termine della terapia nei pazienti con GHD dovrebbe identificare secondo nota AIFA 39 i pazienti con GHD permanente. Obiettivi. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare retrospettivamente se i pazienti con picco al test <19 ng/ml mostravano caratteristiche clinico-laboratoristiche diverse rispetto a quelli con picco >19. L'obiettivo secondario è stata l'analisi dei parametri clinico-laboratoristici con influenza sul picco del GH. Metodi. Lo studio ha analizzato i dati di 49 pazienti (27 M, 22 F) con diagnosi di GHD isolato che hanno effettuato il GHRH-arginina test negli ultimi 3 anni al termine della terapia. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla risposta normale o meno al test. L'età alla diagnosi era 10.5 ± 3.2 anni, l'altezza SDS alla diagnosi -2.3 ± 0.6 , picco GH alla diagnosi 5.0 ± 2.0 , l'età al retesting 15.2 ± 1.9 anni, l'altezza SDS al retesting -1.2 ± 0.8 . Risultati. 19 pazienti (15 M, 4 F) hanno presentato un picco <19 ng/ml al retesting (39%), mentre 30 (12 M, 18 F) un picco >19 ng/ml. Tra i 2 gruppi sono risultati significativamente diversi: la percentuale di M vs F ($p=0.009$), l'IGF-1 alla diagnosi ($p=0.0004$), la percentuale di quadro RM patologico ($p=0.04$) ed il guadagno staturale ($p=0.03$). I 3 pazienti con ectopia della neuroipofisi hanno tutti presentato un picco < 19 ng/ml. Tra i 13 pazienti con IGF-1 alla diagnosi < -2 SDS, solo 1 ha presentato un picco >19 ng/ml. Il guadagno staturale correlava con il guadagno al 1° anno di terapia ($p=0.0003$) e negativamente con l'IGF-1 alla diagnosi ($p=0.007$). L'analisi multivariata ha identificato il livello di IGF-1 alla diagnosi come il parametro con maggior influenza sul picco al test ($p=0.024$). Conclusioni. Circa 2/3 dei pazienti con diagnosi di GHD isolato mostra un picco >19 ng/ml al retesting con GHRH-arginina. I pazienti con risposta normale al test sono più facilmente di sesso femminile, con RM normale e con peggior risposta alla terapia. Potrebbe essere opportuno riconsiderare il livello di IGF-1 nella diagnosi iniziale di GHD.

90 - Nuovi percorsi e modalità assistenziali nel follow up di pazienti con deficit di GH in trattamento sostitutivo durante la pandemia da Sars Cov2

Luigi Campa (1) - Maria Cristina Maggio (1) - Giovanni Corsello (1)

**Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro",
Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia (1)**

INTRODUZIONE: La pandemia da Sars Cov 2 ha generato nuovi scenari nella gestione assistenziale di pazienti con patologie croniche, in particolare nei pazienti con endocrinopatie, che richiedono un costante e periodico follow-up anche in relazione alla necessità dell'adeguamento terapeutico. La qualità della vita dei bambini e degli adolescenti è stata qualitativamente segnata dai periodi di lockdown, dalla didattica a distanza (DAD), dall'impossibilità parziale o totale di praticare attività fisica, dalla difficoltà di accesso alle reti ospedaliere e territoriali con esecuzione periodica di misure di screening (tamponi orofaringei). Queste problematiche hanno coinvolto anche i bambini, affetti da patologie endocrinologiche con annesse conseguenze sia nell'evoluzione clinica della patologia che nella cooperazione tra pediatria di famiglia e rete ospedaliera. Tra le misure più innovative nei nuovi percorsi assistenziali, delineati dall'irrompere della pandemia, vi è stata la diffusione dei sistemi di sanità digitale e telemedicina. Questi strumenti rappresentano una soluzione per mantenere un contatto diretto medico-paziente, sfruttando la flessibilità e le opportunità offerte dai servizi informatici e di elaborazione dei dati. La telemedicina sfrutta varie possibili modalità di comunicazione (messaggistica tramite mail, video-call, raccolta dati clinici tramite sistemi elettronico informatici di monitoraggio etc..)

OBIETTIVO DELLO STUDIO: Obiettivi del nostro studio sono stati: 1. osservazione delle ricadute sulla gestione assistenziale durante il periodo pandemico, dei pazienti con deficit di GH (GHD) in terapia sostitutiva; 2. valutazione dell'impatto delle nuove modalità assistenziali, in particolare della telemedicina, sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie 3. realizzazione di scores sulla percezione della qualità di vita dei pazienti con GHD, prima e dopo l'insorgenza della pandemia.

MATERIALI E METODI: sono stati arruolati 85 pazienti affetti da GHD in terapia sostitutiva con ormone della crescita. Del totale dei pazienti, 50 di sesso maschile (M), 35 di sesso femminile (F); età media 12,4 anni, con un range dai 4 ai 16 anni. E' stato somministrato ad un familiare dei pazienti arruolati (madre o padre) un questionario mirato a valutare la gestione della patologia dall'inizio della pandemia da Sars Cov2.

DATI PRELIMINARI: Dai primi dati raccolti emerge come si sia ridotto rispetto al passato il numero di accessi ospedalieri con una media di circa 1 accesso/paziente dal Marzo 2020. Rilevante la collaborazione, anche in remoto, dei pediatri di famiglia che hanno monitorato i dati auxologici, clinici e laboratoristici soprattutto nei periodi in cui al paziente non era garantito l'accesso in ospedale. Nel 90% dei casi circa è stata utilizzata la telemedicina, principalmente tramite servizio di messaggistica (mail) e colloqui di tipo telefonico. Tra le novità permesse dall'utilizzo dei sistemi digitali vi è stato l'invio dei piani terapeutici via mail e la valutazione da remoto degli esami ematochimici, svolti esternamente. I nuovi servizi assistenziali sono stati ritenuti utili e validi da quasi la totalità del campione, tuttavia migliorabili e affinabili in alcuni aspetti tecnici.

Dai primi dati emerge inoltre come le abitudini di vita dei soggetti presi in esame si siano modificate, soprattutto nella riduzione dell'attività fisica praticata. In una buona percentuale dei casi si apprezza una modifica anche delle abitudini alimentari con una tendenza all'incremento dell'indice di massa corporea (BMI). Interessanti in termini numerici risulterebbero essere anche le alterazioni del ritmo sonno-veglia, amplificate da un maggiore utilizzo di strumenti digitali (smartphone, PC, TV) nelle ore serali, con una riduzione qualitativa e quantitativa del sonno.

CONCLUSIONI:

1. La pandemia da Sars Cov2 ha messo il sistema sanitario di fronte a due grandi sfide; da una parte quella di fronteggiare il contagio e la malattia da SARS Cov2 ; dall'altra quella di garantire uno standard ottimale di cura per i pazienti con endocrinopatie croniche. La telemedicina si è rivelata essere un utile strumento per garantire una continuità delle cure limitando il numero di accessi ospedalieri e rafforzando la collaborazione anche in remoto con il pdf.

2. La pandemia da Sars Cov2 ha condizionato in modo determinante lo stile di vita dei pazienti con GHD, le loro relazioni intrafamiliari e l'interazione con i coetanei.
3. In un periodo caratterizzato dal distanziamento fisico, il nostro obiettivo è stato quello di abbattere le distanze affinché i nostri bambini avessero la percezione di poterci trovare sempre, come bussando alla porta accanto.

Bibliografia: 1. Regelmann et al. Pediatric Endocrinology in the Time of COVID-19: Considerations for the Rapid Implementation of Telemedicine and Management of Pediatric Endocrine Conditions. *Horm Res Paediatr*, Epub 2021 Jan 22.

2. Plevinsky Jill M. et al. The Impact of COVID-19 on Pediatric Adherence and Self-Management; *Journal of Pediatric Psychology*, 45(9), 2020, 977–982

126 - CASO CLINICO: Bassa statura "familiare": descrizione di tre casi con mutazione del gene ACAN.

Pietro Ferrario (1) - Maria Franco (1) - Irene Ferri (1) - Benedetta Vestrucci (2) - Stefania Lasorella (2) - Sara Ciccone (2)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia (1) - Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale-Pediatrica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italia (2)

N, 3 anni, viene inviata dal Curante per bassa statura con rallentamento della velocità di crescita dai 18 mesi. Peso e lunghezza alla nascita risultavano normali. Statura bersaglio 153 cm (-1.6 SDS), madre con bassa statura lievemente disarmonica (147 cm, -2.61 DS; riferita terapia con GH nell'infanzia), macrocrania relativa con ipoplasia medio-facciale, scoliosi. Alla visita, N presenta statura 85.2 cm (-2.46 SDS), peso 11.9 Kg(-1.64 SDS), SH/H 0.61(+2.5 SDS). Prepubere, lievi note dismorfiche (bozze frontali, mani tozze). Esami di primo livello per bassa statura, metabolismo osseo e cariotipo normali. L'età ossea mostra un avanzamento di circa 2 anni con aspetto ipoplasico di metacarpi e falangi. I test da stimolo con arginina e clonidina mostrano un deficit parziale di GH; la RM ipotalamo-ipofisi è normale. La RX scheletro risulta suggestiva per displasia scheletrica; la genetica per ipocondroplasia risulta negativa, mentre l'analisi di un pannello di geni associati a displasia scheletrica identifica una mutazione patogenetica del gene ACAN in eterozigosi a segregazione materna (c.6925_6926insGGTGT). La terapia con GH mostra una buona risposta iniziale e quindi un assestamento della crescita lungo il 3° centile; all'ultimo controllo (7 anni 7/12) statura 112.5 cm (-2.18 SDS), prepubere; si conferma un avanzamento dell'età ossea di circa 2 anni.

La sorella minore di N (6 anni) presenta bassa statura (-3 SDS), SH/H 0.57 (+2 SDS), età ossea avanzata di circa 1 anno (precedentemente corrispondente), bozze frontali, sindattilia 2°-3° dito del piede bilateralmente con brachidattilia. L'analisi genetica per la ricerca della mutazione ACAN riscontrata nella sorella e nella madre è in corso.

Le mutazioni del gene ACAN causano tipicamente bassa statura lievemente disarmonica con età ossea avanzata; dai dati presenti in letteratura, la risposta al GH non risulta brillante; si può considerare un trattamento combinato con GnRH analogo all'avvio puberale per ottimizzare la crescita.

132 - INIZIO DEL TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA: L'ESPERIENZA DEL CORSO TELEMATICO NELL'ERA DEL COVID-19

Chiara Damia (1) - Salvatore Recupero (1) - Cristina Partenope (2) - Sabina Cenciarelli (1) - Monica Palmoni (1) - Martina Finamore (1) - Chiara Ferri (1) - Roberta Pajno (2) - Gloria Torri (2) - Sabrina Belloni (2) - Graziano Barera (2) - Giovanna Weber (1) - Gabriella Pozzobon (1)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele - Università Vita e Salute San Raffaele, Milano, Italia (1) - Unità Operativa di Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (2)

OBIETTIVI: L'emergenza sanitaria legata al COVID-19 ha determinato un maggiore uso dei servizi di telemedicina per garantire un continuum assistenziale ai pazienti. L'Endocrinologia Pediatrica del nostro centro ha sperimentato il training telematico per inizio del trattamento con ormone della crescita (GH), al fine di garantire il corretto timing terapeutico. Si effettua una valutazione preliminare dei dati raccolti.

METODI: tra marzo e maggio 2020 vengono effettuati 12 corsi di istruzione telematici (mediante telefono, videoconferenza, tutorial online e/o email), costituiti da parte medica (Medical Course, MC) ed infermieristica (Nurse Course, NC). Successivamente ogni famiglia ha effettuato un questionario di feedback sull'istruzione telematica.

RISULTATI: 100% e 91% delle famiglie giudicano rispettivamente MC e NC appropriati come strumento teorico ed educativo; 10/12 (83%) descrive il MC chiaro e non significativamente diverso dall'incontro frontale. All'opposto 44% delle famiglie riscontra diversità con un NC frontale: il caricamento della cartuccia/fiala nel dispositivo e la manualità richiesta per l'iniezione le principali criticità identificate. Tutte le famiglie segnalano ottima presa in carico del paziente e buon livello di empatia con il team del corso.

I vantaggi determinati dal corso telematico sono l'assenza di rischio di contagio, il risparmio di tempi e costi ed il ridotto stress emotivo per famiglia e paziente. La mancanza di prova pratica e le potenziali difficoltà legate alla tecnologia (connessione internet, accesso a dispositivi digitali), ai bassi livelli sociali o alle barriere linguistiche per gli stranieri costituiscono, invece, le principali criticità.

CONCLUSIONI: l'incontro frontale con il paziente rappresenta ancora il gold standard per il corso di istruzione per l'inizio della terapia con GH, per praticità e per fronteggiare al meglio l'emotività del paziente e della famiglia. A causa della pandemia da COVID-19, tuttavia, la necessità di intraprendere un training telematico alternativo ha mostrato come questa strategia sia efficace, vantaggiosa in termini di tempo e più socialmente sostenibile per le famiglie. La telemedicina, quindi, oltre a permettere le corrette tempistiche di inizio trattamento in 12 pazienti, si propone nel futuro, apportando i dovuti accorgimenti soprattutto per alcuni limiti legati alla parte pratica svolta con il personale infermieristico, come valida alternativa al classico corso di inizio trattamento faccia-a-faccia.

134 - APPLICAZIONE DELLA TELEMEDICINA IN AUXOLOGIA: "HIC SUNT LEONES"

Salvatore Recupero (1) - Cristina Partenope (2) - Chiara Damia (1) - Sabina Cenciarelli (1) - Monica Palmoni (1) - Martina Finamore (1) - Chiara Ferri (1) - Roberta Pajno (2) - Graziano Barera (2) - Giovanna Weber (1) - Gabriella Pozzobon (2)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele - Università Vita e Salute San Raffaele, Milano, Italia (1) - Unità Operativa di Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (2)

OBIETTIVI: Il COVID-19 ha modificato la gestione delle patologie croniche, implementando l'uso della telemedicina. Occorre analizzarne l'applicazione in auxologia, in particolare nel follow-up dei pazienti in terapia con ormone della crescita (GH).

METODI: durante il periodo di lockdown 64 pazienti (22 femmine, 42 maschi; età 6-19 anni) seguiti presso il nostro centro inviano telematicamente dati auxologici (peso, altezza/lunghezza), raccolti principalmente a domicilio (92.2%); soltanto 5 (7.8%) forniscono misurazioni effettuate dal Pediatra. Dopo giugno 2020, con la ripresa dell'attività ambulatoriale, abbiamo rivalutato questi pazienti confrontando i dati domiciliari (Home Data, HD) con quelli registrati nelle visite pre- e post-lockdown.

RISULTATI: l'intervallo tra HD e prima successiva valutazione varia tra 12 giorni e 7 mesi; la mediana tra visite pre- e post-lockdown è 7 mesi (range 3-14 mesi). Il confronto dei dati mostra alcune discrepanze: 11 pazienti (17%) presentano un'altezza inferiore al controllo post-lockdown rispetto agli HD, l'altezza è identica in 3 (5%) nonostante l'intervallo tra le misurazioni sia rispettivamente di 1, 4 e 5 mesi. Il restante 79% presenta trend in crescita, non sempre perfettamente valutabile per intervalli troppo ravvicinati tra le misurazioni.

Si confrontano le velocità di crescita (VdC) analizzando misure ambulatoriali pre-lockdown e HD (VdCDomicilio) rispetto alle VdC pre- e post-lockdown effettuate in ambulatorio, senza considerare le misurazioni domiciliari intermedie (VdCPost). La differenza media è 0,55 cm/anno (-0,2 SDS) nonostante l'ampio range tra gruppi: 34 pazienti (53%) presentano $VdCDomicilio > VdCPost$ [ΔVdC da -0,2 cm/anno (-0.01 SDS) a -6 cm/anno (-4.6 SDS)], 28 (44%) mostrano $VdCDomicilio < VdCPost$ [ΔVdC da 0,1 cm /anno (0,04 SDS) a 6 cm/anno (1.75 SDS)], 2 (3%) hanno $VdCDomicilio = VdCPost$. Il confronto risulta, tuttavia, complicato da possibili fattori confondenti (cambio di stadio puberale) tra le misurazioni.

CONCLUSIONI: Nonostante la crescente applicazione della telemedicina in pediatria, l'uso in auxologia rappresenta una terra da esplorare. Escludendo evidenti vantaggi (riduzione di costi e tempistiche, rispetto delle distanze sociali), esiste il rischio che le misure domiciliari forniscano stime errate della crescita del bambino trattato con GH. La corretta valutazione clinica, quindi, effettuata da personale esperto mediante strumenti appositi, costituisce un elemento ancora imprescindibile. Si potrebbe pensare ad applicazioni tecnologiche per strumenti di misurazioni domiciliari attendibili.

135 - Test con L-DOPA: 120' o 90'? Un tempo cambia la validità per la diagnosi di deficit di ormone della crescita?

Barbara Castelli (1) - Rita De Santis (1) - Simona Carrera (1) - Marta Ferrari (1) - Stefano Stagi (1)
Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze, Italia (1)

Obiettivi: la diagnosi di deficit di ormone della crescita (GH) nell'infanzia richiede determinati parametri auxologici combinati a test biochimici, che si avvalgono di diversi stimoli. Negli ultimi anni alcuni lavori sono stati pubblicati con lo scopo di standardizzare la durata dei test con alcuni stimoli. L'obiettivo del nostro studio è quello di analizzare la risposta del GH al test con L-DOPA al fine di valutare la validità di tale test, riducendone la durata da 120 a 90 minuti.

Metodi: abbiamo analizzato retrospettivamente la risposta del GH dopo stimolo con L-DOPA in 267 test effettuati in 256 bambini (147 maschi, 109 femmine, 177 prepuberi, 79 puberi), con altezza inferiore alle -2 deviazioni standard al di sotto della media per la popolazione di riferimento e/o con ridotta velocità di crescita, escludendo pazienti con condizioni genetiche, oncologiche o neurologiche.

Sulla base del risultato del test da stimolo abbiamo suddiviso il campione in due gruppi: pazienti con deficit di ormone della crescita (GHD) e pazienti con deficit di crescita idiopatico (ISS), soddisfacenti i criteri auxologici ma con riscontro di almeno un valore sopra soglia di GH a uno dei test da stimolo effettuati.

Abbiamo analizzato lo stesso campione considerando 8 ng/ml e 10 ng/ml come cut-off del GH per definire il test come deficitario, descrivendo i risultati nella popolazione studiata totale e nella popolazione studiata suddivisa per sesso, sviluppo puberale e diagnosi finale di GHD o ISS.

Risultati: ponendo il cut-off del GH a 8 ng/ml, la riduzione della durata del test con L-DOPA da 120 a 90 minuti avrebbe modificato il risultato in 4 test dei 267 test analizzati (1,5%).

Ponendo il cut-off del GH a 10 ng/ml, la riduzione della durata del test con L-DOPA da 120 a 90 minuti avrebbe modificato il risultato in 2 test dei 267 test analizzati (0,75%).

Conclusioni: il nostro studio suggerisce che la durata del test con L-DOPA può essere ridotta a 90 minuti senza modificarne significativamente la validità, abbattendo i costi e limitando il tempo di permanenza in ospedale per l'esecuzione.

139 - CASO CLINICO: triplicazione del gene SHOX in un paziente con disgenesi gonadica mista e mosaicismo 46,X,i(Y)(p10)[94]/45,X[13]

Maria Laura La Torre (1) - Sara Imparato (1) - Giovanni Corsello (1) - Vincenzo Antona (1) - Maria Cristina Maggio (1)

Dipartimento Universitario PROMISE "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Università di Palermo, Palermo, Italia (1)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Descriviamo il caso di un bambino di 2.5 anni con bassa statura, altezza 84cm (-2DS), SPAN 82.5cm, peso 10 kg (-2.5DS). Nato SGA (EG:40.5), con p.c.: 2480 g (-2.44DS), lunghezza: 47cm (-1.64DS), c.c.: 33 cm (-1.84DS). Stadio PH1G1, volume testicolare: 2 ml con genitali esterni normo-conformati. Era stato sottoposto ad amniocentesi, con diagnosi prenatale di disgenesi gonadica mista associata a cariotipo a mosaico 45,X[25]/46,X,i(Y)[18].

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

- deficit accrescitivo in nato SGA
- bassa statura da SHOX-D
- ritardo della crescita costituzionale o secondario a malassorbimento

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Per la ridotta velocità di crescita e la storia clinica, vengono effettuate indagini relative alle possibili cause di bassa statura: emocromo, elettroliti, indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, proteine totali ed elettroforesi sierica, cortisolo IGF-1, testosterone (0.6 ng/ml alla nascita), β HCG ed α -fetoproteina, ormoni tiroidei e celiachia esame chimico fisico delle urine; calprotectina e sangue occulto fecale: nella norma. L'analisi del cariotipo conferma il mosaicismo 46,X,i(Y)(p10)[94]/45,X[13]; la FISH evidenzia isocromosoma del braccio corto del cromosoma Y i(Yp) con positività del gene SRY; l'analisi molecolare del gene SHOX mediante sequenziamento diretto ed MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) evidenzia la duplicazione del 25% che si estende dal telomero del braccio corto al limite della regione PAR1, includendo la regione SHOX. La sonda localizzata in Xq28 (PAR2) risulta deleta.

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Lo SPAN si è mantenuto ridotto rispetto alla statura (a 4 anni: statura: 99 cm; SPAN: 94.5 cm; p.c.: 13 Kg), verosimilmente da ricondurre alla genetica relativa a SHOX. Nella popolazione generale le duplicazioni che coinvolgono il gene SHOX sono state raramente segnalate, correlate a bassa, normale e alta statura, rare nei pazienti con disgenesi gonadica mista, dove prevale l'aploinsufficienza. Il piccolo è attualmente in follow-up auxologico, per valutare la necessità della terapia con GH, e per sorvegliare il rischio di eventuali problematiche neoplastiche a carico delle gonadi.

Si sottolinea l'opportunità di sottoporre i bambini con disgenesi gonadica secondaria a mosaicismi e/o delezioni a carico dei cromosomi sessuali, a follow-up auxologico e a studio tramite MLPA del gene SHOX.

181 - MODELLO DI PREVISIONE DELLA STATURA FINALE IN PAZIENTI PEDIATRICI ITALIANI AFFETTI DA DEFICIT DI GH TRATTATI CON SOMATROPINA

Antonella Lonero (1) - Massimo Giotta (2) - Simonetta Bellone (3) - Mauro Bozzola (4) - Valeria Calcaterra (4) - Donatella Capalbo (5) - Manuela Caruso Nicoletti (6) - Alessandra Cassio (7) - Valentino Cherubini (8) - Maria Felicia Faienza (9) - Letizia Maria Fatti (10) - Claudio Giacomozzi (11) - Anna Grandone (12) - Giulia Guerrini (13) - Chiara Guzzetti (14) - Lorenzo Iughetti (15) - Simona Madeo (15) - Maria Cristina Maggio (16) - Chiara Mameli (17) - Mirella Moro (10) - Maria Parpagnoli (13) - Maria Chiara Pellegrin (18) - Giorgia Pepe (19) - Mariacarolina Salerno (5) - Maria Elisabeth Street (20) - Tiziana Timpanaro (6) - Gianluca Tornese (18) - MALGORZATA WASNIEWSKA (19) - Stefano Zucchini (7) - Paolo Trerotoli (21) - Maurizio Delvecchio (1)

AOU Consorziale Policlinico di Bari, Ospedale Policlinico/ Giovanni XXIII, Bari, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Statistica Sanitaria e Biometria, Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia (2) - SCUDE Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (3) - IRCCS San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia (4) - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli, Italia (5) - Ospedale "G Rodolico", Policlinico Universitario, Catania, Italia (6) - PROGRAMMA DI MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE, IRCCS AZIENDA OSPEDALERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA, Bologna, Italia (7) - SOD Diabetologia universitaria, Ospedale Riuniti, Ancona, Italia (8) - Dipartimento di Biomedicina e Oncologia umana, UO "B Trambusti", Ospedale Policlinico/Giovanni XXIII, Bari, Italia (9) - Unità Operativa di Medicina Generale ad indirizzo Endocrino Metabolico, Ospedale S. Luca IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia (10) - UOC DI PEDIATRIA, DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE OSPEDALE CARLO POMA, ASST-MANTOVA, Mantova, Italia (11) - UOC di Pediatria Generale e Specialistica, AOU Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli, Italia (12) - Auxoendocrinologia AUO Anna Meyer, Azienda Ospedaliero-universitaria, Firenze, Italia (13) - SSD di Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatali, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", AO Brotzu, Cagliari, Italia (14) - UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA, AOU POLICLINICO DI MODENA, Modena, Italia (15) - DIPARTIMENTO PROMISE "G D'ALESSANDRO", UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO, Palermo, Italia (16) - OSPEDALE DEI BAMBINI VITTORE BUZZI, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO, Milano, Italia (17) - SS Endocrinologia, Auxologia e Diabetologia, IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofalo", Trieste, Italia (18) - DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO E DELL'Età EVOLUTIVA "GAETANO BARRESI", UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA, Messina, Italia (19) - Divisione di endocrinologia e diabetologia Pediatrica, dipartimento di ostetricia, ginecologia e pediatria, AUSL-IRCCS Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia (20) - Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia (21)

Obiettivi: elaborare un modello di previsione della statura finale in pazienti pediatriche con deficit di GH trattati con somatropina ricombinante, valutando quali siano le variabili più importanti nel determinismo della statura finale.

Metodi: 1043 pazienti trattati per deficit di GH (picco di GH <10 ng/dl a 2 test di stimolo) giunti ad altezza finale. Mediana età a inizio trattamento 11 (IQR 8.7/12.8) anni; mediana altezza a inizio trattamento -2.43 (IQR -2.80/-2.01) SDS; mediana altezza bersaglio -1.09 (IQR -1.63/-0.48) SDS; dose iniziale di somatropina 21 µg/kg/die (IQR 19/23 µg/kg/die; vs dose a fine terapia 19 µg/kg/die, IQR 16/21 µg/kg/die: p <0.001); mediana altezza finale -1.08 SDS (IQR -1.64/-0.50 SDS, vs altezza a inizio trattamento p <0.001, vs altezza bersaglio p=ns). Analisi statistica con metodica RELIMPO.

Risultati: 2 modelli sono risultati migliori rispetto ad altri. Il primo modello (488 pazienti) ha testato l'effetto di genere, altezza bersaglio, età alla pubertà, altezza alla pubertà ed età a fine trattamento sull'altezza finale in cm con r-quadro di 87.2%. Le variabili più importanti nel determinismo dell'altezza finale sono risultate: altezza bersaglio (18.8%), altezza alla pubertà (16.3%) ed età a fine terapia (circa 35% considerando le variabili polinomiali). Il secondo modello ha valutato su 543 pazienti l'effetto di genere, durata della terapia, età a inizio terapia, altezza SDS alla pubertà, altezza bersaglio SDS e altezza dopo 12 mesi di terapia sull'altezza finale SDS con r-quadro di 59%. Altezza a 12 mesi di terapia e altezza SDS alla pubertà sono state le variabili più importanti nel determinismo dell'altezza finale SDS (rispettivamente 23% e 10%).

Conclusioni: La metodica RELIMPO (Relative Importance of Regressors in Linear Models) estrae casualmente dal database i pazienti con dataset completo, elabora il modello di previsione e lo valida su altri pazienti estratti sempre casualmente. In questo modo abbiamo ottenuto 2 modelli di previsione staturale, il primo dell'altezza finale in cm e in SDS. La previsione della statura in cm è più precisa. Mostriamo per la prima volta un modello di previsione solo su dati italiani, con una casistica molto ampia e con un r-quadro elevato.

190 - CASO CLINICO: UN RARO CASO DI MOSAICISMO 45,X0/46,X, idic(Y)(q11.2) CON DUPLICAZIONE DEL GENE SHOX, BASSA STATURA, GENITALI MASCHILI

Maristella Toniutti (1) - Beatrice Pedrini (2) - Anna Jolanda Gortan (2) - Rachele Menardi (2) - Ilaria Praturlon (2) - Annalisa Lo Sasso (2) - Francesca Franco (3) - Daniela Driul (3)

Università di Udine, DAME Università di Udine, Udine, Italia (1) - Università di Udine, DAME, Udine, Italia (2) - SOC Clinica Pediatrica, ASUFC Udine, Udine, Italia (3)

F, 4 anni e 1 mese, ritardo psicomotorio (in particolare del linguaggio) e scarsa crescita. Diagnosi prenatale di IUGR, dalla nascita crescita staturale-ponderale tra 5° e 10° fino ai 15 mesi, poi deflessione sotto il 5°. Obiettivamente: lieve ipotelorismo, attaccatura bassa delle orecchie, non disproporzioni corporee, genitali maschili normoconformati. Peso -3.3SDS, altezza -2.7SDS, velocità di crescita staturale -2.4SDS. Età ossea: 2 anni e 6 mesi (all'EC di 3 anni e 10 mesi). Esami eseguiti: sierologia celiachia, funzionalità tiroidea, profilo metabolico, ecocardiografia, ecografia addominale, valutazione ORL, oculistica e neurologica e RMN C: nella norma. Escluso deficit di GH (picco 11.9ng/ml). L'analisi genetica ha documentato cariotipo in mosaico con due linee cellulari: una maggioritaria (83%) a 46 cromosomi con cromosoma Y isodentrico [46,X,idic(Y)(q11.2)] e una minoritaria (17%) con assenza del cromosoma Y (45 X). Nella linea cellulare maggioritaria: perdita di parte del braccio lungo del cromosoma Y (da q11.2 alla regione terminale), presenza di due copie dell'intero braccio corto e di parte del braccio lungo fino a q11.2, con duplicazione dei geni SHOX e SRY, delezione delle regioni AZFb e AZFc. Tali alterazioni sono "de novo". L'analisi del gene SHOX non ha evidenziato mutazioni.

Discussione: In Letteratura la presenza di cromosoma Y isodentrico è associata a ampia variabilità fenotipica, dipendente dal punto di rottura/fusione del cromosoma stesso, dal tipo e dalla percentuale del mosaicismo eventualmente presente e dalla distribuzione di ciascuna linea cellulare nei vari tessuti. Sebbene la maggior parte degli individui con duplicazioni del gene SHOX presentino alta statura, sono descritti rari casi di bassa statura causati da aploinsufficienza funzionale di SHOX relata a microdelezioni che ne alterano l'espressività genica (a nostra conoscenza in Letteratura descritti 17 casi). Nel nostro caso l'analisi del gene SHOX ha escluso mutazioni. Pertanto riteniamo che la bassa statura sia dipendente dalla perdita del gene nella linea cellulare X0 piuttosto che dalla overespressione del gene SHOX. E' stata avviata recentemente terapia con GH. In merito alle delezioni di AZFb e AZFc, associate ad azoospermia, oligospermia e aumentato fattore di rischio per sviluppo di tumori a cellule germinali, è indicato follow-up periodico.

192 - CASO CLINICO: DEFICI DI GH IN UNA BAMBINA MAROCCHINA CON MUTAZIONE DEL RECETTORE DEI SECRETAGOGHI DEL GH

Anna Jolanda Gortan (1) - Beatrice Pedrini (2) - Maristella Toniutti (2) - Rachele Menardi (2) - Ilaria Praturlon (2) - Annalisa Lo Sasso (2) - Francesca Franco (3) - Daniela Driul (3)

Università di Udine, DAME, Università di Udine, Italia (1) - Università di Udine, DAME, Udine, Italia (2) - SOC Clinica Pediatrica, ASUFC Udine, Udine, Italia (3)

H., bambina di 6 anni e 3 mesi, origine marocchina, giunta alla nostra attenzione per bassa statura. L'anamnesi familiare e fisiologica risultavano negative; perinatalità negativa, crescita staturo-ponderale regolare fino a 6 mesi (25°p) con successiva deflessione della crescita staturale (< 5°p).

L'obiettività generale risultava nella norma, salvo evidenza di bozze frontali; sviluppo puberale B1PH1; altezza 105cm (-2.3SD), peso 18,5kg (-0.8SDS). BMI 16.8kg/m²(+0.9SDS) Età ossea tra 4anni 2mesi e 5anni. I test da stimolo documentavano un deficit di GH (test arginina e propranololo-glucacone, rispettivamente picco di GH 3,4ng/mL e 5,1ng/mL). La RMN C risultava nella norma. Per il deficit di GH avviata terapia con somatropina. L'indagine genetica riscontrava la presenza di mutazione de novo in eterozigosi del gene GHSR (c.611C>A).

Discussione: GHSR, recettore dei secretagoghi del GH, è altamente espresso a livello ipotalamico e ipofisario ed è caratterizzato da elevata attività costitutiva. Il suo ligando, la ghrelina, viene prodotta per lo più dalle cellule gastriche e possiede numerose funzioni endogene. In particolare, a seguito del legame con il GHSR, stimola la secrezione di GH e ha effetti oressigenici. Negli ultimi anni vi è sempre maggiore evidenza che determinate mutazioni in GHSR possono essere implicate nel deficit di GH. Tutte le mutazioni descritte a carico del gene GHSR causano riduzione dell'attività costitutiva ma non sempre inficiano la risposta alla ghrelina. Il fenotipo è variabile, con possibili effetti su altezza, peso e sviluppo puberale.

La mutazione c.611C>A è stata inizialmente descritta in dieci componenti di due famiglie marocchine: 1 soggetto omozigote, affetto da bassa statura idiopatica, e 9 soggetti eterozigoti, di cui 3 con altezza normale (a dimostrazione della incompleta penetranza del fenotipo bassa statura); inaspettatamente, alcuni dei soggetti affetti erano obesi. Tale mutazione causa una riduzione dell'espressione del recettore GHSR sulla superficie cellulare con riduzione dell'attività costitutiva ma preservata risposta in seguito al legame con la ghrelina. La trasmissione è autosomica dominante o semidominante e la penetranza è incompleta con espressività variabile. Sulla base dei dati presenti in letteratura, mutazioni del GHSR possono essere responsabili di vari gradi di disordini legati alla crescita, incluso isolato deficit di GH.

212 - Retest con Glucagone in età di transizione del deficit di ormone della crescita ad esordio pediatrico
Davide Guglielmi (1) - Flavia Napoli (2) - Anna Elsa Maria Allegri (2) - Giuseppa Patti (3) - Daniela Fava (4) - Marco Crocco (5) - Mohamad Maghnie (3) - Natascia Di Iorgi (3)

Università La Sapienza - Roma, Clinica Pediatrica, Policlinico Umberto I, Roma, Italia (1) - IRCSS Giannina Gaslini, Clinica Pediatrica ed Endocrinologica, IRCSS Giannina Gaslini, Genova, Italia (2) - Università di Genova, DINOEMI, Università di Genova; Clinica Pediatrica ed Endocrinologica, IRCSS Giannina Gaslini, Genova, Italia (3) - Università di Genova, DINOEMI, Università di Genova, Genova, Italia (4) - Università di Genova, DINOEMI, Università di Genova; Unità di Neurooncologia, IRCSS Giannina Gaslini, Genova, Italia (5)

Obiettivi. Rivalutare, attraverso i test di stimolo con insulina (ITT) e glucagone (GL), la secrezione di ormone della crescita (GH) in pazienti in età di transizione con deficit di GH (GHD) ad esordio pediatrico.

Metodi. Presentiamo i dati preliminari di 67 soggetti (25F, 42 M), reclutati da Centro unico, in cui sono stati misurati i parametri auxologici, eseguiti i test di stimolo ITT e GL e valutate le IGF-1 al raggiungimento della statura definitiva (età media 17.3 ± 2.2 , range: 13.3-25.7). I soggetti sono stati classificati come GHD idiopatico isolato (I-GHD, n=33), GHD organico (0-2 deficit ormonali=O-GHD, n=18), GHD congenito/ difetti genetici/GHD organico (>2 deficit ormonali, CGO-GHD, n=16), secondo la classificazione delle linee guida 2019 dell'American Association of Clinical Endocrinologists. La diagnosi di GHD persistente veniva posta per valori di GH $< 6 \mu\text{g/L}$ dopo ITT.

Risultati. Il picco di GH all'ITT ($1.7 \pm 1.7 \mu\text{g/L}$) e GL ($1.7 \pm 1.7 \mu\text{g/L}$, range 0.0-5.3) era più basso nei CGO-GHD rispetto al gruppo I-GHD (19.4 ± 10.8 dopo ITT e 15.1 ± 6 , range 5.3-31.5 $\mu\text{g/L}$ dopo GL, P's < 0.0001); analogamente, il picco di GH all'ITT ($3.7 \pm 4.3 \mu\text{g/L}$) e GL ($4.2 \pm 5.3 \mu\text{g/L}$, range 0.4-17.8) era inferiore nei O-GHD rispetto ai pazienti I-GHD (P's < 0.0001). I valori di IGF-1 erano minori nei CGO-GHD (-3.2 ± 2.3 SDS; P < 0.0001) e nei O-GHD (-2.0 ± 1.6 SDS; P < 0.0001) rispetto ai soggetti I-GHD (0.1 ± 1.1 SDS). Al contrario, non vi erano differenze significative nel picco di GH dopo ITT e GL e nei valori di IGF-1 tra i soggetti O-GHD e CGO-GHD.

29/67 pazienti, di cui 13 O-GHD (72% O-GHD) e 16 CGO-GHD (100% CGO-GHD), avevano un picco di GH $< 6 \mu\text{g/L}$ dopo ITT. 31/67 pazienti, di cui 14 O-GHD (77% O-GHD), 16 CGO-GHD (100% CGO-GHD) e 1 I-GHD (3% I-GHD) presentavano picco di GH $< 5.4 \mu\text{g/L}$ dopo GL. Il BMI SDS medio è risultato maggiore nei pazienti CGO-GHD (1.2 ± 1.4 , P < 0.001) e O-GHD (1.1 ± 1.0 , P < 0.001) paragonato ai pazienti I-GHD (-0.2 ± 1.2). Il picco di GH dopo glucagone non era correlato al BMI (i valori di P non erano significativi).

Conclusioni. I risultati preliminari indicano che il test con glucagone è accurato nell'individuare CGO-GHD durante l'età di transizione indipendentemente dal BMI SDS.

219 - Fattori predittivi della risposta alla terapia con ormone della crescita nei pazienti con deficit di GH

Nella Polidori (1) - Valeria Castorani (1) - Ilaria Mascioli (1) - Concetta Mastromauro (1) - Francesco Chiarelli (1) - Angelika Mohn (1) - Cosimo Giannini (1)

Università di Chieti, Ospedale SS Annunziata/ Università di Chieti/ Clinica Pediatrica, Chieti, Italia (1)

BACKGROUND: La risposta alla terapia con ormone della crescita (rhGH) nei pazienti affetti da deficit idiopatico di GH (GHD) è variabile. Numerosi studi hanno proposto fattori predittivi in grado di definire il miglioramento dei valori di altezza SDS (hSD) dopo terapia con GH, tuttavia l'identificazione dei responders alla terapia rappresenta ad oggi un'importante esigenza clinica.

OBIETTIVI: Lo scopo dello studio è di valutare, dopo almeno due anni di terapia sostitutiva con rhGH le variabili connesse con l'accrescimento staturale in termini di hSD in bambini con GHD.

METODI: Sono stati arruolati 77 bambini con bassa statura da GHD (53 Maschi/24 Femmine, con età: 12.1 ± 2.7 , anni \pm SD). Sono stati valutati i parametri antropometrici, la pressione arteriosa (PA) ed eseguiti esami ematici per il dosaggio di IGF-1, profilo lipidico e metabolismo glucidico all'inizio e alla fine della terapia sostitutiva con rhGH (dose media: 0,025 mg/kg/die). Il test di Wilcoxon e le correlazioni di Pearson sono state utilizzate per l'analisi statistica.

RISULTATI: I valori di peso, peso-SDS, altezza, altezza SDS, BMI, BMI-SDS, pressione arteriosa sistolica e il percentile di IGF-1 sono aumentati in maniera significativa al follow-up rispetto ai valori del baseline. I valori di hSD al follow-up sono risultati correlati con l'altezza target e l'altezza target-SDS, con la media dei valori di GH durante test da stimolo. Una correlazione negativa è stata identificata tra i valori di IGF-1 al baseline e i valori di hSD al follow up.

CONCLUSIONI: I valori di altezza SDS del target genetico, il peso ed il peso SDS, e i percentili di IGF-I, valutati all'inizio della terapia, risultano importanti fattori predittivi di una miglior risposta terapeutica dei singoli pazienti sottoposti alla terapia con GH. Inoltre il miglioramento dell'hSD al follow-up risulta correlato con la variazione dal baseline al controllo longitudinale dell'IGF-1 e la durata della terapia. Tali dati possono essere utili nell'identificare la differente risposta terapeutica alla terapia ormonale sostitutiva nei pazienti con GHD.

221 - VALUTAZIONE DELLA FITNESS MUSCOLARE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DEFICIT DI GH

Nicola Improda (1) - Giada Ballarin (2) - Rosita Di Pinto (1) - Donatella Capalbo (1) - Giuliana Valerio (2) - Luca Scalfi (3) - Mariacarolina Salerno (1)

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, UOS di Endocrinologia Pediatrica, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia (1) - Dipartimento di scienze motorie e del benessere, Università Partenope di Napoli, Napoli, Italia (2) - Dipartimento di Sanità Pubblica, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia (3)

Obiettivi: Gli effetti del GH sulla performance cardiorespiratoria e sulla massa e funzione muscolare in età pediatrica sono poco noti. Scopo del nostro studio è stato caratterizzare forza muscolare, composizione corporea e performance cardiorespiratoria in bambini e adolescenti con deficit di GH (GHD).

Metodi: Sono stati arruolati 19 bambini e adolescenti con GHD (età media 10.5 ± 1.6 anni) e 19 controlli sani appaiati per età, sesso, statura e BMI. All'ingresso nello studio in tutti i soggetti venivano valutati antropometria, pressione arteriosa (PA), handgrip strength (HGS), capacità di salto in lungo (LJ) e in alto (squat jump – SJ), bioimpedenziometria multifrequenza e test del cammino dei 6 minuti (6MWT). Gli stessi parametri venivano valutati dopo un anno di terapia nei pazienti con GHD.

Risultati: Al T0 i pazienti mostravano rispetto ai controlli valori ridotti di fat-free mass (FFM) (22.4 ± 5.1 Vs 26.6 ± 6.0 kg, $p=0.03$), con aumentato rapporto vita/altezza (WHtR) (0.5 ± 0.07 Vs 0.44 ± 0.02 cm, $p<0.03$) e un trend verso aumento della massa grassa percentuale (FM%) (22.7 ± 7.5 Vs 18.8 ± 10.2 %, ns). Inoltre, veniva riscontrata una minore distanza percorsa al 6MWT (479.2 ± 119.9 Vs 542.4 ± 53.9 m; $p=0.04$) e un trend verso valori ridotti di HGS (11.5 ± 3.1 Vs 12.4 ± 5.2 kg; $p=0.08$) nei pazienti rispetto ai controlli. Non si riscontravano valori significativamente differenti tra i 2 gruppi per quanto riguarda i valori di LJ, SJ e di PA a riposo e dopo 6MWT.

Dopo un anno di terapia si osservava nel gruppo dei pazienti con GHD un miglioramento significativo di WHtR (0.45 ± 0.04 , $p=0.05$) FFM (28.6 ± 7.39 kg, $p=0.004$), HGS (15.8 ± 4.9 kg, $p=0.016$), 6MWT (602.5 ± 79.86 , $p=0.0001$).

Conclusioni:

Bambini con GHD non trattato presentano alterata composizione corporea, con adiposità viscerale e valori ridotti di forza muscolare e di performance cardiorespiratoria stimata mediante 6MWT. La terapia con GH ha un effetto favorevole a breve termine su tutti questi parametri. Sono in atto ulteriori valutazioni per definire l'impatto del miglioramento di tali parametri funzionali sulla qualità di vita nei pazienti con GHD.

229 - Terapia con ormone della crescita in pazienti con mutazione del gene SHOX

Milena Carmen Raffa (1) - Bianca Rocca (1) - Eleonora Chiarle (1) - Andrea Tomaselli (1) - Simonetta Bellone (1) - Silvia Parlamento (1) - Roberta Ricotti (1) - Mara Giordano (1) - Luisa De Sanctis (2) - Silvia Vannelli (2) - Ivana Rabbone (1) - Antonella Petri (1)

Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (1) - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Sanità Pubblica e Scienze Pediatriche, Torino, Italia (2)

Introduzione: Le mutazioni del gene SHOX sono tra le principali cause monogeniche di bassa statura, rappresentando un'indicazione alla terapia con ormone della crescita (rhGH).

Obiettivo: valutare gli effetti della terapia con rhGH in una popolazione SHOX mutata

Metodi: Lo studio retrospettivo comprende 123 pazienti, 64 M (52%) e 59 F (48%), con diagnosi genetica di mutazione del gene SHOX. Il 64% dei casi raggiungeva un Rappold score (RS) ≤ 4 . Prepuberi alla diagnosi: 88 (71,5%), di cui 38 F (43,2%) e 50 M (56,8%). Età media alla diagnosi: 8,83 anni (mediana 8,94 aa), 9,12 per i M e 8,52 per le F. SDS della statura (hSDS) alla diagnosi: -1,9 SDS (sovrapponibile M e F); hSDS per RS ≤ 4 : -1.77 ± 0.7 ; per RS > 4 : $-2,06 \pm 0.8$.

Risultati: Settantasette pazienti sono stati trattati con rhGH (dosaggio medio 45 mcg/kg/die). Trentasette hanno completato la terapia con incremento della statura finale: hSDS pre-terapia -2.06 e post-terapia -1.31 ($p < 0.0001$); in rapporto al target parentale: hSDS pre-terapia -1.23 e a fine terapia -0.77 ($p < 0.0001$). Stratificando per sesso, i maschi hanno raggiunto la significatività statistica in entrambi gli end-point: hSDS alla diagnosi -1.78 e a fine terapia -0.93 ($p < 0.0001$); hSDS sul target parentale alla diagnosi -0.62 e a fine terapia 0.21 ($p < 0.0001$). Le femmine invece non hanno raggiunto una differenza significativa: hSDS alla diagnosi -1.71 e a fine terapia -1.69 e l'hSDS sul target da -0.31 a -0.35. L'outcome è stato migliore nei pazienti con RS ≤ 4 : hSDS -1.19, versus -1.45 dei soggetti con RS > 4 . I pazienti non trattati con rhGH per mancanza di indicazione clinica o per rifiuto della terapia, ma con regolare follow-up, non hanno mostrato variazioni significative tra la statura iniziale e finale.

Conclusioni: La terapia con rhGH si è dimostrata efficace nel migliorare la statura finale; il differente guadagno staturale nelle femmine potrebbe essere imputabile alla maggior severità dell'espressione clinica del deficit di SHOX. Il grado più severo di displasia scheletrica (RS > 4) sembra influenzare negativamente anche la risposta al trattamento con GH.

240 - Due sorelle con deficit isolato severo di GH da mutazione gene GHRHR e gene IGF1R

Mirella Scipione (1) - Nicola Corciulo (1) - Rosa Chiuri (2)

ASL Lecce, Sacro Cuore di Gesù UOC Pediatria, Gallipoli, Italia (1) - ASL lecce, Veris Delli Ponti, Scorrano, Italia (2)

Caso clinico: due sorelle con deficit severo isolato di GH da mutazione gene GHRHR e gene IGF1R

Caso clinico: due sorelle: R.A. 14 aa+ 6/12, A.H. 10 aa+ 7/12 provenienti dal Pakistan, inviate per accertamenti in merito a iposomia severa. Genitori consanguinei (cugini di primo grado), normpeso, altezza regolare (padre cm 162, madre cm 165). Fratello di 17 aa e sorella di 2 aa con regolare accrescimento staturo-ponderale. Zie materne iposomia; prozii in linea paterna iposomia.

R:A:Nata a termine, PN 3 KG, scarso accrescimento staturo-ponderale a partire da 1-2 anni di vita. Peraltro riferita buona salute.

Al momento della valutazione auxologica: Kg 13,1, altezza 101,9 cm (-8,64 SD). PH1, B2 Ax0

A.H: nata a termine, PN 3 Kg, storia analoga alla sorella. Non storia di ipoglicemia neonatale in entrambe le sorelle.

Al momento della valutazione auxologica: g 13,5, cm 99,9 (-6,51 SD); PH1, B1 Ax0

Vengono eseguite indagini di primo e secondo livello che evidenziano:

TSH, ACTH, Prolattina, FSH, LH: nella norma. Monitoraggio glicemico: nella norma.

Cariotipo: 46,XX normale, Età ossea ritardata in entrambe le sorelle di circa 2 aa.

Anticorpi antitransglutaminasi: 60 UA; EMA negativi

Anemia microcitica (Hb 8,5g/dl; MCV 54 fl; Sideremia: 12 microg/dl; ferritina: 2 ng/ml)

IGF1 e GH basale: indosabile

Test da stimolo per secrezione di GH (arginina e Clonidina test): 0,2 ng/ml

RMN: ipofisi di dimensioni inferiori alla norma (115x3 mm), normale peduncolo e regione sellare (ipoplasia ipofisaria presente in entrambe le pazienti).

Studio genetico con Panel per deficit congenito di GH rileva variante nel gene GHRHR condizione di omozigosi (c.214G>Te) ed eterozigosi nel gene IGF1R (c.458C>T), già descritta come mutazione associata a bassa statura severa familiare. E' descritta una ottima risposta alla terapia sostitutiva con GH, nonostante l'inizio tardivo delle terapie. Entrambe dall'inizio terapia con GH stanno presentando una brillante velocità di crescita; per la sorella maggiore, che presenta pubertà avviata, si pone il dubbio se proporre trattamento frenante della pubertà con analoghi per migliorare la prognosi di crescita.

244 - CASO CLINICO: DEFICIT DI GH E DISTROFIA MIOTONICA DI STEINERT

Ilaria Polenzani (1) - Mariarosaria Cozzolino (2) - Alice Falcioni (1) - Vanna Graziani (2) - Federico Marchetti (2)
Università degli Studi di Ferrara, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ferrara, Italia (1) - AUSL ROMAGNA,
Ospedale Santa Maria delle Croci, UOC Pediatria e Neonatologia, Ravenna, Italia (2)

C. viene valutato a 12 anni per bassa statura (- 3 DS) con un gap negativo di 1 DS sul target genetico. E' nato SGA. Anamnesi patologica non contributiva eccetto per ritardo dello sviluppo psicomotorio. Familiarità per bassa statura (target a - 2 DS). La valutazione clinica evidenzia una bassa statura armonica con velocità di crescita patologica; assenti segni di attivazione puberale.

Gli esami di I livello escludono celiachia, malassorbimento, distiroidismo. L'età ossea è ritardata di tre anni. Il cariotipo risulta nella norma, esclusa aploinsufficienza di SHOX.

I valori di IGF1 basali corrispondono a - 2 DS per cui eseguiti due test da stimolo per GH (clonidina GHRH + arginina) che risultano patologici. La RM cerebrale risulta nella norma. Nel sospetto di deficit di GH viene proseguito monitoraggio auxologico e in considerazione della velocità di crescita persistentemente patologica viene intrapresa terapia ormonale sostitutiva con GH con conseguente miglioramento della velocità di crescita e progressiva, anche se lenta, comparsa di segni di attivazione puberale. A completamento diagnostico, visto il ritardo intellettivo e la presenza di elementi peculiari del volto viene eseguita consulenza genetica a seguito della quale viene sospettata, nel ragazzo e anche nella madre, distrofia miotonica di Steinert. L'analisi molecolare del gene MT-PK (Protein-chinasi-miotonina) conferma in entrambi l'espansione patologica delle triplette CTG.

La Malattia di Steinert, nota anche come distrofia miotonica tipo 1 è una malattia muscolare con una prevalenza di 1/20000 caratterizzata da miotonia associata a debolezza muscolare di gravità variabile, interessamento multisistemico, aritmia e/o disturbi della conduzione cardiaca, cataratta, disturbi del sonno.

E' più frequente in età adulta ma può manifestarsi anche in epoca più precoce. Ù

Le alterazioni endocrinologiche sono descritte in letteratura, in particolare ipogonadismo e diabete, più raramente anche deficit di GH.

La terapia con GH in questi casi va valutata individualmente considerato l'aumentato rischio oncologico descritto nella patologia di base. Nel caso di C. è stata proseguita per due anni fino al raggiungimento di un'altezza inquadrata nel target genetico. Il follow-up clinico e laboratoristico al momento non ha evidenziato eventi avversi.

260 - DEFICIT DI GH PERMANENTE IN ETÀ DI TRANSIZIONE E PREDITTORI DI PERSISTENZA DEL DEFICIT

MADDALENA PETRAROLI (1) - VIVIANA DORA PATIANNA (1) - ELEONORA CASTELLONE (1) - MARGHERITA GNOCCHI (1) - ANNALISA VICINI (1) - ALBERTO ARGENTIERO (1) - COSIMO NEGLIA (1) - SUSANNA MARIA ROBERTA ESPOSITO (1)

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA, CLINICA PEDIATRICA, PARMA, Italia (1)

Obiettivi: Questo studio ha come obiettivo primario quello di rivalutare in età di transizione pazienti con GHD idiopatico isolato diagnosticato in età pediatrica, descrivendo l'outcome staturale e la prevalenza di GHD permanente (pGHD). Per definire un approccio diagnostico-terapeutico appropriato, l'obiettivo secondario è stato quello di studiare i fattori predittivi della persistenza di GHD al momento della diagnosi o in corso di trattamento, che identifichino le forme di pGHD che richiedono terapia continuativa, a fronte dei più frequenti deficit transitori (tGHD), esposti al rischio di overtreatment.

Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente una popolazione di 34 soggetti (18 femmine), confrontando due gruppi, pGHD e tGHD, individuati in base ai risultati del retesting effettuato con GHRH+arginina.

Sono stati registrati parametri auxologici e di laboratorio, età ossea alla prima visita, alla diagnosi di GHD, a 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia sostitutiva e al retesting; sono state valutate la RMN dell'ipofisi e i picchi di GH al momento della diagnosi e al retesting.

Risultati: La prevalenza di pGHD è stata dell'17,6%. Dal confronto tra i due sottogruppi è emerso che il recupero di crescita nel primo anno era maggiore nei pGHD così come il guadagno finale in altezza. I soggetti con pGHD mostravano peso e BMI maggiori (con differenze significative a 6 e 12 mesi di terapia) e un ritardo di età ossea persistente in corso di terapia.

Alla RMN nei pGHD erano più frequenti le alterazioni morfologiche ed era più evidente la riduzione dei volumi ipofisari.

I valori di GH al retesting correlavano con i picchi alla diagnosi ottenuti con GHRH+arginina, un riscontro che pone in rilievo le potenzialità diagnostiche e predittive di questo test eseguito in età pediatrica.

IGF1 e IGFBP3 alla diagnosi sono risultati più bassi nei pazienti con pGHD rispetto a quelli che con tGHD. Invece, alla sospensione della terapia il marcatore biochimico che meglio differenziava i sottogruppi era IGFBP3, come potenziale marker di persistenza di GHD in età di transizione.

Conclusioni: Il pGHD è raro in età di transizione e, benché possa associarsi a molti predittori di persistenza, la conferma diagnostica richiede ancora l'esecuzione del retesting.

GONADI

27 - CISTI OVARICHE IN BAMBINE E ADOLESCENTI: ESPERIENZA MONOCENTRICA NEGLI ULTIMI 4 ANNI

Nicola Improda (1) - Tiziana Donianni (2) - Carmela Paglia (3) - Maria Rosaria Licenziati (4)

AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Emergenza-Accettazione, Napoli, Italia (1) - PO SS. Annunziata, UO Radiologia, Napoli, Italia (2) - Università di Salerno, Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Salerno, Italia (3) - AORN Santobono-Pausilipon, UOSD "Centro Obesità e Patologie Endocrine correlate", Dipartimento di Neuroscienze, Napoli, Italia (4)

Obiettivi: Il riscontro di una massa annessiale è raro in età pediatrica, ma impone accurato work-up diagnostico e follow-up, al fine di escludere malignità e di evidenziare disturbi endocrini associati. Scopo dello studio è stato quello di descrivere le caratteristiche cliniche e biochimiche delle cisti annessiali seguite negli ultimi 4 anni.

Metodi: Sono stati valutati i sintomi di presentazione e l'evoluzione clinica ed ormonale (markers tumorali, FSH, LH, estradiolo, progesterone, LHRH test, profilo androgenico) delle cisti annessiali, in relazione all'età o a caratteristiche fenotipiche associate.

Risultati: Da Gennaio 2017 a Gennaio 2021 sono stati seguite 6 pazienti (2 pazienti <8 anni) con cisti annessiali, di cui 3 con struttura complessa per cisti interne (2 casi) o ecostruttura mista. Entrambe le pazienti <8 anni presentavano pseudo-pubertà precoce ad un'età media di 4.7 ± 1.7 anni (LH e FSH basali 0.1 mUI/ml; Estradiolo medio 8.55 ± 5 pg/ml; picco LH dopo LHRH 0.45 ± 0.49 mUI/ml), segni suggestivi di McCune-Albright syndrome (MAS) (displasia ossea poliostotica in un caso e frattura patologica nell'altro) e ricorrenza della cisti ovarica. Le restanti pazienti (età media 12.3 ± 2 anni) giungevano alla diagnosi per irregolarità mestruali. Una di queste presentava macchie caffè-latte senza iperproduzione estrogenica ovarica (FSH 5,6 mUI/ml, LH 7.03 mUI/ml, E2 102 pg/ml), mentre nei restanti 3 casi la diagnosi era, rispettivamente, di corpo luteo emorragico, tumore sieroso ovarico (ecostruttura mista, diametro massimo 9 mm) e cistoadenofibroma papillare sieroso (diametro massimo 66 mm, con incremento volumetrico in sei mesi). Queste ultime 2 pazienti richiedevano trattamento chirurgico. In nessun caso venivano riscontrati markers tumorali positivi né torsione ovarica alla diagnosi o nel follow-up. Nelle 3 pazienti con segni clinici di MAS si osservavano valori ormonali fluttuanti (Estradiolo 5 - 250 pg/ml; picco LH dopo LHRH 0.4 - 7.4 mUI/ml).

Conclusioni: Le cisti ovariche necessitano di attenta diagnosi differenziale. La MAS rappresenta una causa rilevante di masse annessiali in età pediatrica, con possibile esordio anche in adolescenza. La ricorrenza di cisti ovariche funzionali e la presenza di valori fluttuanti di estradiolo o gonadotropine sono caratteristiche della MAS. Il trattamento chirurgico è necessario in casi selezionati, quando si sospetta una lesione tumorale.

51 - Nella Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) i livelli circolanti di HMGB1 correlano con parametri di insulino-resistenza misurati con clamp iperinsulinemico-euglicemico.

CECILIA CATELLANI (1) - MATTEO MIGAZZI (2) - CHIARA SARTORI (1) - MARCO DAURIZ (3) - BEATRICE RIGHI (1) - FRANCESCA CIRILLO (1) - MICHELA VILLANI (2) - FLAVIA TOSI (2) - PAOLO MOGHETTI (2) - MARIA ELISABETH STREET (1)

AZIENDA USL-IRCCS DI REGGIO EMILIA, DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE, REGGIO EMILIA, Italia (1) - UNIVERSITA' DI VERONA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA, VERONA, Italia (2) - AZIENDA SANITARIA DELL'ALTO ADIGE - OSPEDALE DI BOLZANO, DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA, BOLZANO, Italia (3)

Nella Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) i livelli circolanti di HMGB1 correlano con parametri di insulino-resistenza misurati con clamp iperinsulinemico-euglicemico.

ETA' DEL PRESENTATORE: >35 anni

Background ed obiettivi: La PCOS è uno dei disturbi endocrini più comuni nelle donne in età riproduttiva ed è caratterizzato da infiammazione cronica, disfunzione ovulatoria, iperandrogenismo e spesso da insulino-resistenza (IR).

HMGB1 è una citochina che lega i recettori RAGE e Toll-like ed attiva il nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells(NF-kB). È implicata in patologie associate a stati di IR come il Diabete mellito di Tipo2 e l'obesità. In precedenza abbiamo descritto un aumento di HMGB1 in siero di adolescenti con PCOS ed IR. In vitro, l'iperglicemia aumenta HMGB1 e la somministrazione di insulina la abbassa. Questo studio si è posto l'obiettivo di studiare le associazioni tra i livelli sierici di HMGB1 ed i parametri di sensibilità insulinica valutati tramite clamp iperinsulinemico-euglicemico, in aggiunta ai dati clinici, biochimici e metabolici di pazienti con PCOS.

Metodi: Sono state arruolate 60 donne con PCOS, di cui 30 insulino-resistenti e 30 insulino-sensibili (IS) e 30 controlli. Il grasso corporeo è stato valutato con impedenza bioelettrica; i livelli di HMGB1 plasmatico sono stati analizzati con uno specifico kit ELISA(Tecan); i livelli sierici degli androgeni sono stati misurati con cromatografia liquida/spettrometria di massa e tramite dialisi all'equilibrio. Nelle donne con PCOS, l'IR è stata misurata con la tecnica gold-standard del clamp iperinsulinemico-euglicemico combinato con la calorimetria indiretta.

Risultati: I livelli di HMGB1 sono risultati simili in donne PCOS rispetto ai controlli (4.11 ± 3.22 vs 3.77 ± 2.50 ng/mL rispettivamente; $p=0.61$), tuttavia erano significativamente più elevati nelle donne PCOS IR rispetto alle IS (5.00 ± 3.53 vs 3.16 ± 2.59 ng/mL, rispettivamente; $p=0.017$). I livelli di HMGB1 sono risultati poi correlati con l'IR misurata tramite analisi dell'utilizzo del glucosio durante il clamp ($\rho = -0.37$, $p=0.005$). Questa correlazione si è confermata dopo correzione per potenziali fattori confondenti quali l'età, la massa grassa ed i livelli di testosterone libero. HMGB1 non ha mostrato variazioni durante l'iperinsulinemia acuta indotta dal clamp e non sono state rilevate altre correlazioni con parametri antropometrici, ormonali o con la morfologia ovarica. Conclusioni: I livelli di HMGB1 mostrano un'associazione indipendente con l'IR nelle donne con PCOS. Rimangono da essere chiariti i rapporti con l'infiammazione cronica.

IPOFISI

46 - CASO CLINICO: Apoplessia ipofisaria come quadro di esordio di adenoma ipofisario in un ragazzo di 15 anni

Sara Ciccone (1) - Benedetta Vestrucci (1) - Stefania Lasorella (1) - Pietro Ferrario (2) - Marcello Stella (1)
Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale - Pediatrica, Ospedale, Cesena, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in
Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia (2)

G, 15 anni, giunge in PS per cefalea intensa associata a vomito. La TC encefalo risulta negativa; inviato al domicilio, con successiva risoluzione della cefalea nell'arco di 2-3 giorni. La RM encefalo eseguita tre settimane dopo mostra un quadro di apoplessia ipofisaria per cui viene inviato a ricovero. In anamnesi, riferiti negli ultimi mesi incremento ponderale e deflessione del tono dell'umore.

All'ingresso buone condizioni generali, PV a norma, benessere soggettivo. Appetito, alvo, assunzione di liquidi e diuresi regolari. Pubertà avviata con VT 12 ml bilateralmente. Non ginecomastia né galattorrea. Statura 161 cm (10°, target 10-25°), peso kg 65 (50-75°), BMI 25 kg/mq (90-95°), obiettività neurologica negativa, non disturbi del visus; visita oculistica, fundus e campo visivo normali. Il profilo ormonale mostra ipotiroidismo centrale (FT4 5.8 ng/l, TSH 1.65 mUI/l), ridotti livelli di IGF-1 in relazione allo stadio puberale (90 mcg/l), cortisolo e ACTH basali nei limiti (rispettivamente 100 mcg/l e 42 ng/l), gonadotropine dosabili (FSH 1.8 U/l, LH 2.5 U/l) con testosterone adeguato per età (3.38 nmol/l), prolattina modicamente elevata (73.9-86.8 mcg/l) confermata anche ai dosaggi seriati. L'ACTH test a basse dosi evidenzia ridotta risposta del cortisolo (picco 166 mcg/l), il test da stimolo per GH con arginina una secrezione di GH insufficiente (picco 0.34 mcg/l). Si avvia terapia sostitutiva con idrocortisone e levotiroxina; dopo discussione con i neurochirurghi e i neuroradiologi, nel sospetto di un sanguinamento in pregresso prolattinoma, inizia terapia con cabergolina.

L'apoplessia ipofisaria (AI) è una sindrome clinica caratterizzata da emorragia o infarto dell'ipofisi, legata prevalentemente ad adenomi ipofisari, per il loro elevato metabolismo, il limitato flusso ematico e l'elevata pressione intratumorale rispetto agli altri tumori primitivi del SNC. L'AI si verifica in genere in presenza di grandi macroadenomi, più spesso nei non secernenti poiché presentano mediamente dimensioni maggiori. I sintomi di presentazione includono severa cefalea, disturbi visivi e vari segni neurologici.

65 - CASO CLINICO: IPERPROLATTINEMIA PERSISTENTE DA "EMPTY SELLA" SECONDARIA

LUIGI ANTONIO MOSCOGIURI (1) - Mariangela Chiarito (1) - Marta Pensa (1) - Flavia Urbano (1) - Maria Felicia Faienza (1)

Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII-Pediatria "B.Trambusti", Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "A.Moro", BARI, Italia (1)

CASO CLINICO: IPERPROLATTINEMIA PERSISTENTE DA EMPTY SELLA SECONDARIA

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Riportiamo un caso di iperprolattinemia persistente da attribuire inizialmente a macroadenoma ipofisario e successivamente ad "empty sella" in una ragazza (EC: 14 anni e 6 mesi) con vomito, fotofobia e cefalea ingravescente. RMN encefalo: "formazione solida di pertinenza adenoipofisaria ad estrinsecazione intra e sovra-sellare (diametro 20x18 mm) con deviazione a destra del peduncolo ipofisario e parziale sollevamento del chiasma ottico, compatibile con macroadenoma". Prolattina: 49.35 ng/mL. Iniziava terapia con cabergolina 0.5 mg/settimana e successivamente 1 mg/settimana. Dopo 3 mesi significativa riduzione dell'adenoma (4x2 mm) e normalizzazione della prolattina (11.23 ng/ml), pertanto si decideva di sospendere la terapia. Sviluppo puberale: B3, PH4, assenza di menarca. A distanza di 6 mesi incremento della prolattina (56 ng/ml), in assenza di sintomi tranne che amenorrea I°. RMN encefalo: "empty sella con spessore massimo del parenchima ipofisario di 2 mm, compresso sul fondo della sella con peduncolo in sede".

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

La sella vuota secondaria è correlata a vari processi patologici della regione sellare tra cui apoplezia di un adenoma ipofisario. L'iperprolattinemia è generalmente lieve (< 50 ng/ml) ed è presente nel 10% dei soggetti.

INDAGINI DI 1° E 2° LIVELLO

Per la persistenza di amenorrea I° (EC: 15 anni e 6 mesi) si effettuava test con triptorelina, risultato compatibile con ipogonadismo ipogonadotropo. Utero ed annessi di tipo prepubere. La prolattina ha presentato un progressivo aumento da valori di 86 ng/ml a valori di 300 ng/ml, nonostante l'aumento del dosaggio della cabergolina fino a 2 mg/settimana. Macroprolattina, funzionalità tiroidea e surrenalica nella norma.

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

È verosimile che il quadro clinico presentato dalla paziente sia ascrivibile ad interruzione del peduncolo ipofisario secondario all'involutione dell'adenoma con conseguente perdita del tono dopaminergico inibitorio sulle cellule prolattino-secernenti. La peculiarità del caso è legata ai livelli elevati di prolattina compatibili con presenza di macroadenoma e all'assenza di sintomi eccetto che l'amenorrea I°. La paziente è attualmente in terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica e continua la terapia con cabergolina a 2 mg/settimana. I valori di prolattina non si sono ancora normalizzati dopo un mese di tale terapia ma i cicli sono regolari e la paziente è asintomatica.

82 - UN CASO DI PSIS

MARCO SAPONARA (1) - ALBERTO VERROTTI DI PIANELLA (1) - LAURA PENTA (1) - MATTEO FELICIONI (1)
CLINICA PEDIATRICA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA, OSPEDALE SANTA MARIA DELLA MISERICORDIA,
PERUGIA, Italia (1)

CASO CLINICO: UN CASO DI PSIS

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

I., 8 anni e 10/12, accede al PS per cefalea, vomito, fissità dello sguardo e difficoltà nell'eloquio. In terapia dall'età di 4 anni con rGH per nanismo ipofisario e dall'età di 6 anni con L-Tiroxina per ipotiroidismo (al follow-up bassi valori di fT4 con TSH inappropriatamente basso). Riferito una settimana prima incremento della dose di rGH. Non era stata eseguita RM encefalo né alla diagnosi né in seguito; non erano state inoltre eseguite indagini per l'inquadramento dell'ipotiroidismo. I. presentava anamnesi neonatale muta, ma ritardo dello sviluppo psicomotorio.

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Verosimile ipertensione endocranica in corso di terapia con rGH ed episodio di natura epilettica /equivalente emicranico.

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Al momento del ricovero è stata sospesa la terapia con rGH e sono state eseguite valutazione oculistica (riscontro di papilledema monolaterale destro), RM encefalo (evidenza di asimmetria dei ventricoli cerebrali, eterotopia corticale subependimale e subcorticale, interruzione del peduncolo ipofisario con adenoipofisi presente ma neuroipofisi non visualizzabile) ed EEG standard (nella norma). In relazione al quadro neuroradiologico, sono stati eseguiti determinazione di fT4 (in range) e TSH (soppresso), in corso di adeguata terapia sostitutiva, cortisolo basale inferiore alla norma (2,7 ug/dl), prolattina, LH ed FSH nella norma per età. E' stata eseguita valutazione genetica con analisi dei geni per ipopituitarismo e malformazioni corticali.

DIAGNOSI E TERAPIA

E' stata posta diagnosi di ipertensione endocranica associata a terapia con rGH in paziente con PSIS (sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario), ma il riscontro di eterotopia corticale, già peraltro descritta in pazienti con PSIS, non esclude la natura neurologica/epilettica della sintomatologia. E' stata quindi proseguita terapia con L-Tiroxina, reintrodotta rGH a dosaggio adeguato ed intrapresa terapia con Idrocortisone, in relazione al riscontro di valori di cortisolo non soddisfacenti anche dopo stimolo con ACTH. Il caso clinico ribadisce la necessità dell'esecuzione di una RM encefalo in tutti i casi di nanismo ipofisario, in particolar modo se associato a deficit di altre tropine, anche per un corretto follow-up in relazione alla possibile comparsa di successivi deficit ipofisari come nel caso descritto

89 - Studio retrospettivo di una coorte monocentrica di pazienti con lesioni ipofisarie

Elena Galazzi (1) - Silvia Carrara (2) - Davide Soranna (3) - Antonella Zambon (3) - Mirella Moro (1) - Letizia Maria Fatti (1) - Luca Persani (1)

Istituto Auxologico Italiano, Ospedale san Luca, Milano, Italia (1) - Università degli studi di Milano, UNIMI, Milano, Italia (2) - Istituto Auxologico Italiano, Unità di Biostatistica, Milano, Italia (3)

Studio retrospettivo di una coorte monocentrica di pazienti con lesioni ipofisarie.

Obiettivi e metodi: Analisi retrospettiva di una coorte monocentrica di pazienti con lesioni ipofisarie, reclutata tra il 2000 e il 2020. I pazienti in età pediatrica (< 18 anni) sono stati confrontati con quelli in età adulta (≥ 18 anni) sia alla diagnosi che durante il follow-up per variabili cliniche e ormonali.

Risultati: La coorte finale comprendeva 55 pazienti pediatriche e 295 adulti. Alla diagnosi, le lesioni ipofisarie più frequenti nei bambini erano l'ipoplasia adenoipofisaria (31/55), la sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (11/55) e lesioni espansive (microadenomi e craniofaringiomi, 8/55), mentre negli adulti i macroadenomi secernenti (56/295) e non secernenti (52/295) e la sella vuota primaria (PES) (82/295). Nei bambini la diagnosi radiologica era nel 92.7% secondaria a ridotta crescita o ritardo puberale, mentre negli adulti nel 45.4% dei casi si trattava di incidentalomi ($p < 0.0001$).

A differenza degli adulti, i bambini presentavano almeno un deficit ormonale alla diagnosi (89.1% versus 48.8%, $p < 0.0001$), dato confermato anche considerando lesioni simili come l'ipoplasia adenoipofisaria e la PES (94.1% vs 51.1%, $p < 0.0001$). Il deficit di GH (GHD) era più frequente nei bambini (83.3% vs 14.8%, $p < 0.0001$) e l'ipotiroidismo centrale tendeva a presentarsi maggiormente negli adulti (21.5% vs 10.9%, $p = 0.072$), mentre la prevalenza degli altri deficit ipofisari non differiva.

Il follow-up medio era di 16.3 ± 1.1 mesi per i bambini e di 54.4 ± 18.4 mesi per gli adulti. Selezionando i soggetti con diagnosi di ipoplasia adenoipofisaria o PES, 17 bambini in peri-pubertà ($M > 14.5$ e $F > 13.5$ anni alla fine del follow-up) mostravano un miglioramento della funzione antero-ipofisaria più frequentemente di 67 adulti (82.4% versus 10.5%, $p < 0.0001$), con maggior recupero di una normale funzione ipofisaria (76.5% vs 40.3%, $p = 0.0077$); questo miglioramento appariva particolarmente significativo per l'asse somatotropo (82.4% vs 33.3%, $p = 0.0048$).

Conclusioni: Lesioni quali l'ipoplasia anteroipofisaria o la PES pur correlandosi maggiormente a deficit ormonali nel bambino alla diagnosi, si associano frequentemente a ipopituitarismo (soprattutto GHD) transitorio, e richiedono una rivalutazione nel tempo. Nonostante la prevalenza di macrolesioni ipofisarie e PES, gli adulti hanno invece una funzione ipofisaria frequentemente conservata alla diagnosi.

127 - CASO CLINICO: Sospetto malassorbimento di idrocortisone tramite PEG-J in paziente con panipopituitarismo

Sabina Cenciarelli (1) - Cristina Partenope (2) - Salvatore Recupero (1) - Monica Palmoni (1) - Martina Finamore (1) - Chiara Irene Ferri (1) - Chiara Damia (1) - Graziano Barera (2) - Giovanna Weber (2) - Gabriella Pozzobon (2)

Scuola di Specializzazione In Pediatria, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia (1) - UO Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (2)

Y.S è una bambina affetta da quadro sindromico complesso: malattia mitocondriale da difetto del complesso III della catena respiratoria con grave ritardo neuromotorio e panipopituitarismo congenito da mutazione di LHX3 in terapia con L-tiroxina e con idrocortisone (HC) dalla nascita e con ormone della crescita dai 6 mesi di vita (lunghezza pre-tp -5.75 SDS). All'età di 3 mesi ha inoltre presentato un'estesa emorragia cerebrale destra, trattata chirurgicamente. Nel post-operatorio, per riscontro di gastroparesi, è stata confezionata digiunostomia; da allora Y.S si alimenta con formula nutrizionale in continuo 50 ml/h e assume tutte le terapie mediante PEG-J (percutaneous endoscopic transgastric jejunostomy) con estremo in ansa digiunale. La piccola è seguita regolarmente presso il nostro Centro, con buon accrescimento. All'ultimo ricovero rivalutativo riscontrati rallentamento dell'accrescimento staturo-ponderale (EC 4 anni 4/12, lunghezza -3.75 SDS, peso -3.56 SDS), ed evidenza, nonostante adeguata posologia di HC (9 mg/mq/die in 3 somministrazioni giornaliere), di dosaggi subottimali di cortisolemia se HC veniva assunto via PEG-J (due ore post-terapia: 37...58 ng/ml), con normalizzazione se somministrato intramuscolo (due ore post-terapia: 199...93 ng/ml). Restanti esami ormonali in range con la terapia sostitutiva in atto (FT4 1.12 ng/dl, range 0.93-1.7; IGF1 143 mcg/L, range 55-190). Y.S si è sempre mantenuta in buone condizioni generali, valori pressori, elettroliti e glicemia normali, in assenza di segni/sintomi di ipocorticismismo. Gli indici nutrizionali erano adeguati con screening celiachia e indici di flogosi negativi e la valutazione radiologica e chirurgica confermavano corretto posizionamento e funzionamento della PEG-J. Pertanto, nel sospetto di malassorbimento mediante PEG-J, per migliorare la cinetica di assorbimento di HC, è stata aumentata posologia di HC a 11 mg/mq/die, riducendo l'intervallo di tempo tra le somministrazioni (4 somministrazioni/die - aggiunta dose serale), con indicazione a sospensione temporanea della nutrizione enterale da 15 minuti prima a 15 minuti dopo la somministrazione di HC. Non è attualmente ben noto a quale livello dell'apparato gastrointestinale sia prevalentemente assorbito l'HC, né in che misura il processo sia influenzato dall'alimentazione, soprattutto tramite PEG. Tuttavia, nel nostro caso l'adeguamento della dose totale di HC e il suo frazionamento hanno permesso un netto miglioramento delle cortisolemie (due ore post-terapia: 174 ng/mL).

151 - RITARDO DIAGNOSTICO NEI TUMORI A CELLULE GERMINALI INTRACRANICI (IC-GCT) PEDIATRICI

Cristina Partenope (1) - Gabriella Pozzobon (1) - Giovanna Weber (1) - Chiara Maria Damia (2) - Salvatore Recupero (2) - Sabina Cenciarelli (2) - Fernando Carceller (3) - Assunta Albanese (3)

IRCCS Ospedale San Raffaele, UO Pediatria, Dipartimento Materno-infantile, Milano, Italia (1) - Università Vita-Salute San Raffaele, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Milano, Italia (2) - Royal Marsden Hospital, Children & Young People's Unit, Sutton, Regno Unito (3)

INTRODUZIONE Il ritardo nella diagnosi di IC-GCT in età pediatrica spesso influenzano outcomes e prognosi. **OBIETTIVI** Descrivere le caratteristiche dei bambini con IC-GCT trattati in due centri terziari europei. Analizzare retrospettivamente il tempo tra insorgenza dei sintomi, dati radiologici e diagnosi definitiva di IC-GCT.

METODI Abbiamo valutato i sintomi di presentazione per ciascun paziente. Gli intervalli diagnostici sono stati classificati come: intervallo diagnostico totale (TDI), cioè tra insorgenza dei sintomi (incluso il richiamo retrospettivo dei sintomi) e diagnosi definitiva di IC-GCT; intervallo del paziente (PI), tra insorgenza dei sintomi e visita di un medico specialista; intervallo del sistema (SI), tra valutazione specialistica e prima RMN cerebrale. Sono stati confrontati con tassi di recidiva e sopravvivenza (follow-up mediano di 78,9 mesi dalla diagnosi).

RISULTATI 55 pazienti pediatrici (67,3% maschi, età media alla diagnosi 12 anni, IQR 9-16). Il 10,9% era metastatico alla diagnosi. IC-GCT erano soprasellare (41,8%), pineale (36,4%), bifocale (12,7%). I sintomi di presentazione prevalenti erano legati all'aumento della pressione intracranica (RICP) (43,6%); tuttavia, alla diagnosi del tumore, il 50,9% dei pazienti aveva sviluppato disfunzioni endocrine. TDI variava da 0 a 58,5 mesi. Otto pazienti (14,5%) con peduncolo ipofisario ispessito hanno ricevuto diagnosi di IC-GCT dopo follow-up neuroradiologico di 27 mesi (0,25-50). IC-GCT pineali avevano TDI più breve rispetto ad altre sedi ($p < 0,001$, mediana 1 mese). TDI era > 6 mesi nel 47,3% ed era significativamente associato a endocrinopatie alla diagnosi ($p < 0,001$) e non correlato con età, istologia e malattia metastatica. SI non differiva significativamente per età e per presenza/assenza di endocrinopatie. PI più lungo (mediana 18 mesi, range 8-26,5) in pazienti di età > 11 anni, in cui IC-GCT soprasellare si riscontrava più frequentemente (75%, $p = 0,052$). La 5-year progression-free survival (PFS) e l'overall survival (OS) erano rispettivamente dell'83,6% e dell'80%. Pazienti con TDI > 6 mesi mostravano tendenza a tassi ridotti di recidive (HR 0,35; $p = 0,072$). TDI > 6 mesi non era associato a incrementata mortalità (HR 0,39; $p = 0,15$).

CONCLUSIONE Circa la metà dei pazienti mostrava TDI > 6 mesi, principalmente quando le endocrinopatie erano il sintomo d'esordio. Tuttavia, non riscontravamo un impatto negativo significativo della diagnosi ritardata su PFS e OS.

186 - Uso delle gonadotropine urinarie per la valutazione del profilo minipuberale in neonati e lattanti di sesso maschile

Laura Lucaccioni (1) - Viola Trevisani (2) - Beatrice Righi (3) - Erica Passini (2) - Antonella Di Caprio (2) - Patrizia Bruzzi (1) - Simona Filomena Madeo (1) - Barbara Predieri (4) - Elena Righi (5) - Lorenzo Iughetti (4)
 Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Policlinico di Modena, Modena, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (2) - Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia (3) - Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (4) - Igiene e Medicina preventiva, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (5)

Titolo: Uso delle gonadotropine urinarie per la valutazione del profilo minipuberale in neonati e lattanti di sesso maschile.

INTRODUZIONE: Le gonadotropine urinarie (uGn) rappresentano un metodo economico e non invasivo di valutazione dello sviluppo puberale. Recentemente le uGn sono state utilizzate lo per studio della minipubertà, nella fascia 0-6 mesi, pur mancando dati di riferimento.

OBIETTIVI: Descrivere il pattern ormonale urinario (uLH, uFSH, testosterone(uT)) durante la minipubertà in un gruppo di neonati maschi a termine. Identificare la relazione tra livelli ormonali urinari e fattori ambientali, misure antropometriche, distanze ano-genitali (AGD).

METODI: Studio longitudinale prospettico di neonati a termine, AGA, di sesso maschile, con Apgar 5'>7, età materna>18 anni, non gemelli. Sono stati raccolti dati anamnestici, misure antropometriche quali: peso, lunghezza, circonferenza cranica, distanza ano-peniene (AGD-AP) e distanza ano-scrotale (AGD-AS) e campioni urinari: alla nascita (T0), a 3 mesi (T3) e a 6 mesi (T6). I dati sono espressi come media \pm DS.

RISULTATI: Arruolati 96 soggetti (Età gestazionale: 39,27 \square settimane). La Tabella 1 riassume i valori di di uGn e uT nei vari tempi dello studio e i valori di AGD-AP e AGD-AS.

	T0	T3	T6
uLH (mIU/ml)	0.82 \pm 1.98	0.15 \pm 0.25	0.09 \pm 0.16
uFSH (mIU/ml)	0.62 \pm 3.8	0.9 \pm 0.32	0.98 \pm 0.63
uT (ng/ml)	10.5 \pm 4.99	0.42 \pm 0.43	0.22 \pm 0.15
AGD-AP (cm)	4.91 \pm 0.58	6.8 \pm 0.75	7.32 \pm 1.1
AGD-AS (cm)	1.97 \pm 0.67	3.56 \pm 0.81	3.96 \pm 1.13

Riscontrata una differenza statisticamente significativa nei valori di AGD-AS a T0 (p=0.005), e nei valori di uLH (p=0.035) e uFSH (p=0.042) a T3, in base all'età materna.

I livelli di uLH a T0 sono significativamente inferiori nei figli di madri lavoratrici (p<0.04).

A T3 sussiste una differenza significativa tra AGD-AP e modalità di allattamento, che risulta maggiore negli allattati al seno (p:0.007).

CONCLUSIONI: L'uso delle uGn si conferma un metodo attendibile e di facile utilizzo anche nel corso del primo anno di vita. Il trend di uGn durante la minipubertà sembra essere influenzato da fattori ambientali, quali il tipo di allattamento, l'età e lo stile di vita materno, che potrebbero avere un impatto sul successivo sviluppo del soggetto.

191 - CASO CLINICO: IPOPITUITARISMO CONGENITO AD ESORDIO NEONATALE

Mariangela Chiarito (1) - Flavia Urbano (1) - Nicola Laforgia (2) - Maria Felicia Faienza (1)

Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia (1) - Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale - AOUC Policlinico di Bari, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia (2)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Riportiamo il caso di una neonata, nata a termine da parto spontaneo, dopo gravidanza normodecorsa. Peso: 3020 (23°), lunghezza: 49 cm (32°), circonferenza cranica: 34 cm (46°). Assenza di note dismorfiche. A poche ore di vita per marcata ipotonia ha eseguito emogasanalisi (in buon compenso) e glicemia capillare risultata pari a 37 mg/dl, scarsamente responsiva al pasto latteo. È stata pertanto avviata infusione endovenosa di soluzione glucosata 10% (apporto idrico complessivo 100 ml/kg/die, glucosio 8 mg/kg/die) con normoglicemia durante le successive 48 ore. Alla sospensione dell'infusione numerosi episodi di ipoglicemia asintomatici, rilevati al monitoraggio glicemico, e persistenza di ittero a bilirubina indiretta.

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

Sono state considerate le principali cause di ipoglicemia neonatale persistente quali iperinsulinismo congenito, malattie metaboliche, deficit di GH ed ipocortisolemia.

INDAGINI DI 1° E 2° LIVELLO

L'emocromo, la PCR e gli esami colturali sono risultati nella norma. Insulinemia: 0.4 mUI/ml (in corso di ipoglicemia). Screening metabolico allargato negativo. ACTH nella norma (14.8 pg/ml, v.n. 7.2-63.3), GH: 4.39 ng/ml (v.n. > 7), cortisolo: 18 µg/ml (v.n. >30). Funzionalità tiroidea nella norma (TSH 4.83 mUI/L, FT4 0.9 ng/dL). Nel sospetto di un deficit congenito di GH isolato o combinato è stata effettuata RMN encefalo che ha mostrato un'ipoplasia dell'adenipofisi associata a ectopia della neuroipofisi e ridotto spessore del peduncolo ipofisario.

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Il quadro RMN è risultato compatibile con diagnosi di "Sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario". A 20 gg di vita la piccola ha iniziato trattamento con idrocortisone 15 mg/m² per tre somministrazioni/die con pronta normalizzazione delle glicemie e risoluzione dell'ittero; la terapia è stata progressivamente scalata nel corso delle visite di follow up a 10 mg/m²/die. A 4 mesi di vita, in considerazione della riduzione dei valori di FT4 (0.72 ng/dL, TSH 1.18 mUI/ml), si è avviata la terapia sostitutiva con levotiroxina al dosaggio di 8 mg/kg/die con successiva normalizzazione della funzionalità tiroidea. Per la comparsa di ipotiroidismo centrale sono state avviate le indagini genetiche per sospetto deficit combinato di tropine ipofisarie. Attualmente la piccola ha 5 mesi, è in follow up mensile presso il nostro ambulatorio e presenta un regolare accrescimento staturponderale.

200 - CASO CLINICO: Diagnosi di macroprolattinoma in paziente con deflessione della curva di crescita e ritardo puberale

MARIA LAURA NICOLOSI (1) - VERONICA EVASI (1) - ANDREA BIONDI (1) - SILVIA MOLINARI (1) - ALESSANDRO CATTONI (1)

CLINICA PEDIATRICA, FONDAZIONE MBBM, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA, MONZA, Italia (1)

Presentazione del caso, storia clinica e sintomatologia

F., ragazzo di 17,2 anni, veniva riferito al nostro servizio di endocrinologia pediatrica per deflessione della curva di crescita e ritardo puberale.

Il ragazzo presentava familiarità per franco ritardo puberale sia sul versante materno che paterno. Silente l'anamnesi patologica remota. Non terapia farmacologica in atto; non storia di cefalea ricorrente.

Sul piano auxologico il paziente aveva presentato crescita regolare sul 25° percentile (entro il target familiare) sino ai 13 anni, in seguito si assisteva ad una deflessione progressiva. Alla visita presso il nostro Centro si evidenziava una statura pari a -2.23 SDS.

Sul piano puberale presentava quadro di virilizzazione incompleta (G3-4PH3AH2), a dispetto di un volume testicolare adulto (20-25 mL). Non sudorazione acre. Non ginecomastia, né galattorrea. Indagini di I e II livello, diagnosi e terapia

Gli esami ematochimici mostravano IGF-I in range (-1.02 SDS), ma livelli di testosterone ridotti rispetto al volume testicolare (testosterone 1.04 ng/ml, LH 2.3 U/L, FSH 2 U/L). Restante biochimica nella norma (funzionalità tiroidea, VES, screening celiachia).

L'età ossea era marginalmente arretrata rispetto all'età cronologica (16 anni versus 17 anni e 2 mesi).

Vista l'età e il riscontro di una discrepanza tra volume testicolare e virilizzazione clinica e biochimica, veniva eseguito assessment ipofisario completo, con evidenza di un quadro di spiccata iperprolattinemia (1405 ng/ml, macroprolattina assente).

La risonanza magnetica della sella turcica rilevava la presenza di un macroadenoma ipofisario, con diametro massimo di 22 mm. Nei limiti la campimetria visiva.

Vista l'assenza di segni di ipertensione endocranica e di compromissione visiva, non veniva posta indicazione a intervento di exeresi. Veniva intrapreso trattamento anti-dopaminergico con cabergolina, ben tollerato, a dosaggio crescente. Dopo 6 settimane di trattamento, la prolattinemia si è ridotta a 83 ng/mL, mentre il testosterone è incrementato a 2.5 ng/mL.

Discussione e conclusione

Una discrepanza tra volume testicolare adulto e incompleta virilizzazione e/o ridotti valori di testosterone possono essere indice di patologia ipofisaria.

In particolare, un adenoma ipofisario e l'iperprolattinemia svolgono un ruolo deleterio sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Un dosaggio della prolattina andrebbe sempre previsto nei pazienti con ritardo puberale significativo, pur in assenza di ginecomastia o franca galattorrea.

206 - Ipernatremia e Tromboembolia in pazienti pediatriche affetti da Diabete Insipido Adipsico

Carolina Varotto (1) - Daniela Fava (1) - Emilio Casalini (1) - Giuseppa Patti (2) - Anna Allegri (3) - Flavia Napoli (3) - Mohamad Maghnie (2) - Natascia Di Iorgi (2) - Marco Crocco (4)

Università degli Studi di Genova, DINOGLI, Genova, Italia (1) - Università degli studi di Genova - IRCSS G. Gaslini, DINOGLI - Clinica Pediatrica ed Endocrinologica, Genova, Italia (2) - IRCSS G. Gaslini, Clinica Pediatrica ed Endocrinologica, Genova, Italia (3) - IRCSS G. Gaslini, Unità di Neuro-Oncologia,, Genova, Italia (4)

Obiettivi: valutazione dell'andamento della natriemia e prevalenza di eventi Tromboembolici (TE) in pazienti pediatriche con Diabete Insipido Adipsico (ADI) o Diabete Insipido Idiopatico non Adipsico (NADI).

Metodi: Dieci pazienti ADI (n=9 tumori-SNC; n=1 sindrome RHOADD; M=7; F=3) sono stati confrontati con 10 soggetti NADI (M=7; F=3) per dati laboratoristici [Sodio (Na) a 6 mesi dall'esordio, all'ultima valutazione, valori di picco e nadir, delta tra picco e nadir (Δ Na); Ematocrito al picco di Na], deficit ormonali (n), TE (n), dose DDVAP e diuresi (ml/kg/die).

Risultati: I gruppi ADI e NADI sono stati seguiti per un follow-up (FU) medio di 9,1 \pm 2,4 e 7,0 \pm 2,8 anni, rispettivamente, con età simili all'ultima visita (ADI: 15.0 \pm 7.0, range 6-30; NADI: 15.0 \pm 4.0, range 8-20). Complessivamente ADI e NADI hanno presentato valori Na picco di 164.0 \pm 8,3 e 142.0 \pm 1,3mEq/L (p<0,001), e valori nadir di 128.0 \pm 7,3 e 135 \pm 2,2 mEq/L (p<0,01), rispettivamente.

ADI e NADI si differenziavano inoltre per numero di difetti ormonali (4,1 \pm 0,57 vs 1,8 \pm 1,2, p<0,001), Ematocrito al picco di Na (37,97 \pm 4,6 vs 41,8 \pm 2,2%, p=0,028), Na (146,9 \pm 7,1 vs 136,8 \pm 2,7 mEq/L; p=0,006) e dose di DDVAP all'ultimo controllo (1.2 \pm 0.9 vs 3.1 \pm 2.3 mcg/kg/die, p=0.058) nonostante volumi urinari sovrapponibili (n=5ADI 32,3 \pm 2,1 vs n=5NADI 36,6 ml/kg/die \pm 2,5). Nessun soggetto NADI ha presentato ipo/ipernatriemie severe.

Cinque pazienti ADI hanno presentato TE ad un'età di 6.0 \pm 3.9 anni; tali pazienti erano più giovani sia al picco di Na (8,5 \pm 6,1 vs 14,0 \pm 3,9 anni) che al Nadir di Na (9,7 \pm 6,0 vs 15,8 \pm 3,7 anni) rispetto a soggetti ADI senza TE; soggetti con e senza TE non si differenziavano per i valori di Na durante il FU. Nel gruppo ADI correlavano positivamente età al picco di Na ed età al Nadir (r=0,958; p <0,001) e picco di Na e Δ Na (r=0,79; p=0,005); il picco di Na correlava invece negativamente con la dose DDVAP (r=-0,64; p=0,09).

Conclusioni: I nostri dati dimostrano che fluttuazioni croniche della sodiemia sono suggestive di ADI e non di NADI, mentre TE incorrono in ben il 50% della corte ADI, precocemente durante il FU. Una dose ridotta di DDVAP non sembra giustificare la predisposizione a tali eventi in presenza di diuresi controllata ed ematocrito ridotto rispetto a soggetti NADI.

239 - CASO CLINICO: L'IMPORTANZA DI SEGUIRE I FOLLOW UP

Francesca Vetrugno (1) - Chiara Mingotti (1) - Livia Grazzani (1) - maria Rosa Cutrì (1) - Alessandro Plebani (1)
- Raffaele Badolato (1) - Alba Pilotta (1)
Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (1)

M. è un ragazzo di 13,25 anni che si presenta presso il nostro Ambulatorio per polidipsia da circa un anno (5-6 L/die di acqua), per cui aveva eseguito esami ematochimici con riscontro di emocromo con formula, VES, PCR, ionogramma, elettroforesi proteica, glicemia, azotemia, creatininemia, TSH nella norma ed esame urine con peso specifico di 1006 e pH 6,0. In anamnesi patologica remota, non patologie di rilievo né traumi pregressi, esame obiettivo e crescita staturponderale nella norma. Nel sospetto di diabete insipido, si programmava RMN encefalo, che evidenziava assenza del normale brightspot neuroipofisario, con adenoipofisi di dimensioni normali e peduncolo in asse. Al successivo test di assetamento, a seguito di somministrazione di desmopressina si osservava osmolarità plasmatica di 285 mOsm/kg ad 1 e 2 ore dopo stimolo e aumento dell'osmolarità urinaria da 140 mOsm/kg a 279 mOsm/kg dopo 1 ora e 422 mOsm/kg dopo 2 ore, pertanto si poneva diagnosi di diabete insipido centrale, intraprendendo terapia con DDAVP compresse a un dosaggio iniziale di 30 mcg per 2 volte/die. Si proseguiva il follow up con ripetizione prima settimanale, poi bisettimanale degli esami ematochimici ed urinari, valutazione del bilancio entrate-uscite e progressivo incremento della terapia con DDAVP. Nell'ulteriore sospetto di ipofisite linfocitaria, si effettuava prelievo ematico per ricerca di anticorpi anti-ipofisi, risultati negativi. Alla RMN encefalo di controllo a 6 mesi dalla precedente, si evidenziava comparsa di ispessimento del peduncolo ipofisario, con incrementato ed omogeneo enhancement e componente pseudonodulare della porzione più craniale (diametro antero-posteriore massimo 5 mm), rilievo compatibile in prima istanza con istiocitosi a cellule di Langherans o infundibulo-neuro-ipofisite. Permaneva non riconoscibile il brightspot neuroipofisario. Si inviava pertanto M. da Collega Oncoematologo che, constatati l'assenza di citopenia periferica, la funzionalità epatica e renale nella norma, la coagulazione nei limiti e la mancanza di localizzazioni di malattia sistemica alla successiva RMN whole body, poneva sospetto di istiocitosi ipofisaria, dando quindi indicazione a ripetere l'RMN encefalo a 3 mesi dalla precedente: M. eseguirà la stessa a luglio p.v.

Si discute come il follow up neuroradiologico sia mandatorio per la definizione della diagnosi.

IPOGLICEMIE – IPERINSULINISMO

141 - CASO CLINICO: Efficacia dell'octreotide somministrato con microinfusore d'insulina nel trattamento dell'ipoglicemia dovuta a iperinsulinismo congenito focale

Valentina Tiberi (1) - Michele Marinelli (1) - Monica Marino (1) - Giovanni Battista Orteni (2) - Antonio Iannilli (2) - Valentino Cherubini (2)

Ospedale Salesi-Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia (1) - Ospedale Salesi-Ancona, Ospedale Salesi Ancona, Ancona, Italia (2)

L'iperinsulinismo congenito focale è causato da una mutazione ereditata dal padre dei canali del potassio della beta-cellula, associata a perdita della eterozigosi materna per 11p in un'area focale del pancreas. L'ipoglicemia determina segni clinici variabili, da forme asintomatiche a grave compromissione neurologica. I bambini affetti manifestano macrosomia fin dalla nascita e l'accrescimento staturo-ponderale si mantiene eccessivo anche nel periodo post-natale per le somministrazioni continue di glucosio necessarie a correggere le frequenti ipoglicemie. Circa i due terzi delle forme focali si localizzano a livello della testa pancreatico, rendendo difficile l'intervento chirurgico di rimozione nell'età neonatale.

S.A. nasce a 38 settimane di gestazione, peso 4446 g (+3.01 SDS), lunghezza 51 cm (+1.1 SDS). Il monitoraggio glicemico con sensore sottocutaneo real-time, mette in evidenza da subito la presenza di ipoglicemie gravi che richiedono somministrazione di glucosio ev. Le indagini ematochimiche confermano la presenza di iperinsulinismo e dopo un tentativo terapeutico con diazossido, risultato inefficace, si intraprende terapia con octreotide sottocute e glucosio con sondino naso-gastrico per correggere le ipoglicemie lontano dai pasti.

La PET con F18-Fluoro-DOPA eseguita ad un mese di vita evidenzia un'area di captazione patologica a livello della testa del pancreas. L'indagine genetica eseguita sul bambino mostra la mutazione c.119T>G in eterozigosi nel gene ABCC8 che provoca la sostituzione aminoacidica p.(Leu40Arg), stessa mutazione presente anche nel padre.

La terapia intrapresa non ha però controllato la crescita staturo-ponderale che si è mantenuta eccessiva. L'uso del microinfusore per la somministrazione di octreotide posizionato a due mesi di vita, permettendo di modulare la velocità d'infusione, ha consentito di evitare le integrazioni con glucosio e garantito un regolare accrescimento staturo-ponderale.

Seppur, come prevedibile, si sia registrata una progressiva riduzione della risposta clinica al farmaco, l'uso del microinfusore ha reso possibile il controllo delle ipoglicemie lontano dai pasti, mantenendo la crescita staturo-ponderale parallela alle curve percentili di riferimento. La rimozione chirurgica della lesione, collocata nella testa del pancreas, all'età di 14 mesi è stata agevolata dall'aumento delle proporzioni corporee ed ha consentito la guarigione definitiva.

MALATTIE RARE

36 - CASO CLINICO: Sindrome da overlap Ehlers-Danlos/Osteogenesi Imperfetta come causa rara di bassa statura in una bambina con pregresso neuroblastoma

LETTERIA ANNA MORABITO (1) - SILVANA BRIUGLIA (2) - Anna Paola Capra (2) - Anna Elsa Maria Allegri (3) - Malgorzata Wasniewska (1)

Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva "G. Barresi", Messina, Italia (1) - Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Messina, Italia (2) - IRCCS Giannina Gaslini, Dipartimento di Pediatria, Genova, Italia (3)

CASO CLINICO: Sindrome da overlap Ehlers-Danlos/Osteogenesi Imperfetta come causa rara di bassa statura in una bambina con pregresso neuroblastoma

Presentatore età < 35 anni

Presentazione del caso, storia clinica e sintomatologia: una bambina di 10 anni, quartogenita di genitori non consanguinei, giungeva alla nostra osservazione per una bassa statura di grado severo e rallentamento della velocità di crescita staturale (-2.16 DS) nell'ultimo anno. La piccola era nata a termine (38 settimane di gestazione), AGA (peso -1.48 DS, lunghezza -1.57 DS). Nei primi mesi vita, per un quadro di ipotonia e difficoltà nell'alimentazione, erano stati eseguiti esami di primo livello per scarsa crescita comprensivi di cariotipo (nella norma) e indagini genetiche per sindrome di Prader Willi, Silver- Russell e array CGH (negative). A 12 mesi di vita veniva posta diagnosi di neuroblastoma 4S, trattato chirurgicamente (surrenectomia sinistra) e con cicli di chemioterapia.

All'esame clinico la bambina, prepubere, presentava una statura significativamente inferiore ai limiti di norma (-3.06 DS) e al bersaglio genetico familiare (1.19 DS), ritardo della maturazione ossea (età ossea 8.25 anni) ed un fenotipo caratterizzato da modesta iperelasticità cutanea, ectropion bilaterale, sclere blu, ipermobilità articolare (score di Beighton 7/9), osteoporosi e anomalie dello smalto dentario.

Ipotesi diagnostiche: bassa statura di natura genetica, collagenopatie, deficit di GH

Indagini di I e II livello: al fine di escludere un deficit di GH venivano eseguiti due test da stimolo, con esito negativo. Negativi e/o nella norma anche la RMN della regione ipotalamo-ipofisaria, lo studio del gene SHOX e la valutazione del metabolismo Ca/P. Su indicazione del Genetista veniva eseguito NGS per geni responsabili di bassa statura, con riscontro di una mutazione de novo c.3235G>A (p.Gly1079Ser) del gene COL1A1 in condizione di eterozigosi, già descritta in letteratura in associazione a Osteogenesi imperfetta tipo V.

Diagnosi ed eventuale terapia: Il riscontro di una mutazione a carico del gene COL1A1 in una paziente con un fenotipo clinico avente caratteristiche intermedie fra Osteogenesi imperfetta (sclere blu, bassa statura, anomalie dello smalto dentario, osteoporosi) e Sindrome di Ehlers Danlos (iper mobilità articolare, iperelasticità cutanea) ha suffragato l'ipotesi diagnostica di sindrome da overlap fra le due patologie. Il nostro caso segnala una nuova variante del gene COL1A1 responsabile di questa rara condizione.

39 - PATTERN DI CRESCITA IN BAMBINI CON MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO I HURLER DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: CONFRONTO CON PAZIENTI NON TRATTATI

Sofia Chiaraluce (1) - Silvia Molinari (1) - Santo Di Marco (1) - Serena Gasperini (1) - Andrea Biondi (1) - Attilio Rovelli (1) - Rossella Parini (1) - Alessandro Cattoni (1)

Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Università degli studi di Milano Bicocca, Dipartimento di P, Monza, Italia (1)

BACKGROUND

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) rappresenta lo standard di cura nei bambini con mucopolisaccaridosi IH (MPS-IH) di età <2 anni, poiché migliora sensibilmente la qualità e l'aspettativa di vita del paziente, determinando la riduzione progressiva dei depositi di glicosaminoglicani (GAG), il cui accumulo è responsabile della disfunzione d'organo nei vari distretti interessati. Tuttavia, la letteratura fornisce dati non incoraggianti in merito all'effetto terapeutico del TCSE sull'accrescimento staturale complessivo. In particolare, nei pazienti con MPS-IH il beneficio del TCSE è stato storicamente considerato insoddisfacente, in quanto i modelli di crescita registrati nei pazienti trapiantati sono sempre stati confrontati con quelli dei bambini sani.

OBIETTIVI

Verificare l'impatto del TCSE sulla crescita staturale in pazienti affetti da MPS-IH.

METODI

I dati auxologici di 15 pazienti MPS-IH di età 15.6 ± 5.4 anni e trapiantati tra 4.9 e 18.1 mesi di vita sono stati valutati longitudinalmente e confrontati con le curve di crescita, pubblicate nel 2020, di bambini < 10 anni affetti da MPS-IH ma non trapiantati.

Abbiamo registrato i dati auxologici di tutti i pazienti a cadenza semestrale, partendo da 6 mesi prima del TCSE (t-6) fino ai 9 anni di vita e all'altezza definitiva. Tutte le stature dei pazienti trapiantati sono state espresse come SDS rispetto alle curve di soggetti non trattati.

RISULTATI

L'altezza SDS media ha mostrato un aumento progressivo e statisticamente significativo quando confrontata con le curve degli individui MPS-IH non trapiantati (da -0,39 SDS al t0 a +1,35 SDS 5 anni dopo il TCSE - $p < 0.001$ - e fino a +3.67 SDS all'età di 9 anni - $p < 0,0001$).

L'altezza media SDS era statisticamente maggiore rispetto a quella registrata al t0 a partire da 24 mesi post-TSCE fino al termine del periodo di osservazione. Dopo il trapianto, la velocità di crescita SDS aumentava significativamente, con significatività statistica dai 24 mesi post-TSCE.

CONCLUSIONI

In conclusione, sebbene non abbastanza efficiente da ripristinare un normale pattern di crescita nei pazienti con MPS-IH, il TCSE influisce positivamente sulla crescita e fornisce ai pazienti trapiantati un notevole incremento dell' SDS staturale rispetto agli individui non trapiantati.

41 - QUALE MODELLO PER LA TRANSIZIONE DEL PAZIENTE CON SINDROME DI PRADER-WILLI? L'ESPERIENZA DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO PER L'ETA' ADULTA

Antonino Crino' (1) - Vincenzo Di Donna (2) - Angelo Carfi (3) - Antonella Di Paola (3) - Danilo Fintini (4) - Sarah Bocchini (4) - Marco Cappa (4) - Francesco Pagano (3) - Alfredo Pontecorvi (2) - Giuseppe Zampino (1)
Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti - UO di Pediatria, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma, Italia (1) - Unità di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma, Italia (2) - Unità di Continuità Assistenziale della Geriatria, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma, Italia (3) - UO di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Palidoro (Roma), Palidoro (Roma), Italia (4)

OBIETTIVI.

La sindrome di Prader-Willi (PWS) rappresenta la forma più comune di obesità sindromica, con una prevalenza di circa 1:25-30.000 nati vivi. Molti pazienti vivono oggi più a lungo e raggiungono l'età adulta: ciò impone l'identificazione a livello territoriale di strutture adeguate e modelli di riferimento per tale fascia di età, inclusa quella di transizione. Partendo da questi presupposti, e dalla necessità di non lasciare sole le famiglie con persone affette da PWS è nato un progetto per la "transizione" di questi pazienti dalla gestione pediatrica a quella dell'età adulta

METODI.

Ogni paziente viene valutato collegialmente durante la prima "visita di transizione" focalizzando i principali problemi clinico-assistenziali, sulla cui base viene impostato un successivo percorso diagnostico-terapeutico in regime di Day Hospital, in base alle esigenze del caso. Al termine di quest'ultimo vengono fornite alla famiglia e al paziente le indicazioni per un corretto approccio terapeutico e per il successivo follow-up.

RISULTATI.

Sono stati finora presi in carico (da Settembre 2020) 46 pazienti (25F, 21M; età media \pm DS: 29.2 \pm 9.4 aa - range 18,2÷51,8 aa; 22 del15, 23 UPD15, 1 difetto dell'imprinting), di cui 27 residenti nel Lazio, 4 in Campania, 4 nelle Marche, 2 in Basilicata e Sardegna, 3 in Calabria, 1 in Liguria, Lombardia, Toscana e Sicilia. Il BMI era 37,8 kg/m² \pm 12,9 (4 PWS erano normopeso). 12 soggetti sono stati sottoposti a chirurgia bariatrica (diversione bilio-pancreatica, sleeve gastrectomy, plicatura gastrica, palloncino intragastico). 34 pazienti (74%) sono stati trattati con GH in età pediatrica, 4 dei quali ancora in età adulta; 12 (26%) non sono mai stati trattati. Il metabolismo glucidico era alterato in 24 pazienti (53%), di cui 9 erano affetti da diabete mellito tipo 2. Tutti i soggetti vivevano in famiglia, tranne 2 istituzionalizzati.

CONCLUSIONI.

In considerazione della complessità sintomatologica della PWS, il Centro dell'Adulto deve disporre di un team multidisciplinare integrato che consenta un approccio adeguato ai problemi alimentari, endocrini, psichiatrici e socio-ambientali peculiari della PWS, attraverso il coinvolgimento dell'endocrinologo dell'adulto e delle altre figure, mediche e non, che collaborano attivamente con il team pediatrico e con la famiglia.

63 - ANDAMENTO ACCRESCITIVO E PUBERALE IN SOGGETTI CON SINDROME DI SILVER RUSSELL

Federica Tamburrino (1)

Centro malattie rare congenito-malformative, Pediatria Pession, IRCSS Policlinico di S. Orsola, Bologna, Bologna, Italia (1)

INTRODUZIONE

La Sindrome di Silver-Russell (SRS) è una condizione congenito-malformativa eterogenea, caratterizzata da ritardo di crescita, macrocefalia, asimmetrie, difficoltà alimentari. Nel 60% è possibile la diagnosi molecolare: 30-60% ipometilazione cromosoma 11p15 (11p15 LOM), 5-10% disomia uniparentale cromosoma 7 (udp (7) mat), duplicazione materna 11p15 (1-2%), aberrazioni cromosomiche (1%).

SCOPO

Scopo dello studio è stato valutare crescita e andamento puberale in 21 soggetti (11 femmine e 10 maschi) affetti da SRS.

METODI

Inclusi 21 pazienti con SRS con diagnosi molecolare confermata (ricerca delezioni/duplicazioni cromosoma 7, 11 e alterazioni epigenetiche mediante MLPA) o con score clinico $\geq 4/6$.

Seguiti in follow-up (1994-2020) semestrale auxo-endocrinologico. Sottoposti a terapia con ormone della crescita (GH) soggetti con deficit secretivo o SGA.

RISULTATI

17/21 (80.95%) pazienti avevano diagnosi molecolare: 12 (57.1%) 11p15 LOM, 5 (23.8%) upd(7)mat.

Alla prima valutazione: età 2.78 ± 2.43 SDS, altezza (H) -3.56 ± 1.27 SDS, TH -0.50 ± 0.98 SDS, peso -4.31 ± 1.5 SDS.

16/21 (76.2%) sottoposti a terapia con GH (1 SGA): età inizio 5.23 ± 2.21 anni, H -3.26 ± 0.97 SDS, velocità di crescita (VC) -0.33 ± 1.68 SDS, durata 6.16 ± 3.81 anni. Dopo 6 mesi, VC 1.14 ± 1.17 SDS.

10/21 soggetti hanno raggiunto H finale (7/10 11p15LOM, 1 UDP(7)mat, 2 non confermati molecolarmente) e 9/10 hanno effettuato GH.

H finale nei maschi 158.25 ± 1.4 cm (-2.74 ± 0.34 SDS); nelle femmine 147.63 ± 4.97 cm (-2.35 ± 0.87 SDS) con guadagno medio in H di 1.01 ± 0.94 SDS.

L'andamento puberale completo è stato analizzato in 3 maschi e 4 femmine. Il 75% delle femmine ha presentato anticipo della pubertà ed è stato trattato con GnRH analogo (età media 7.22 ± 0.29 anni, durata 3.97 ± 0.46 anni).

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha confermato valori antropometrici alla nascita notevolmente inferiori alla norma, con peggioramento nei primi anni di vita e successiva stabilizzazione con lo spurt puberale, che risulta comunque ridotto. Il GH si è dimostrato efficace nel favorire l'aumento della VC, soprattutto nel I anno e nel migliorare l'outcome staturale. Lo spurt puberale è risultato anticipato e ridotto in ampiezza, seppur nel range di norma.

64 - CASO CLINICO: Sindrome di Menke Hennekam: descrizione di un caso clinico

Concetta Schiavariello (1) - Annamaria Perri (1) - Francesca Montanari (2) - Federica Tamburrino (1) - Laura Mazzanti (3) - Andrea Pession (4) - Emanuela Scarano (1)

Centro malattie rare congenito-malformativa, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Bologna, Italia (1) - UO Genetica Medica, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Bologna, Italia (2) - Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (3) - UO Pediatria Pession, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Università di Bologna/Alma Mater Studiorum, Bologna, Italia (4)

La sindrome di Menke Hennekam-1 è una condizione rara causata da mutazioni missenso in specifiche regioni del gene CREBBP. I pochi casi riportati in letteratura presentano aspetti fenotipici peculiari (microcefalia, telecaneto, rime palpebrali volte in basso, ptosi, radice nasale depressa, naso corto, narici antiverse, filtro lungo e deviazione fibulare della falange distale dell'alluce), uno spettro variabile di disturbi del neurosviluppo, infezioni ricorrenti delle vie aeree e difficoltà alimentari. Nonostante alcune mutazioni loss of function nello stesso gene causino la Sindrome di Rubinstein Taybi-1, le due condizioni risultano fenotipicamente distinte.

Presentiamo un nuovo caso di paziente affetto da Sindrome di Menke Hennekam.

Anamnesi familiare: genitori sani, non consanguinei. Anamnesi personale: unicogenito, nato a termine da gravidanza normodecorsa, APGAR 9/10, PN 2200g (-2.77 DS). Quadro clinico caratterizzato da disturbo alimentare e disfagia oro-faringea sin dalla nascita, ritardo dello sviluppo neuromotorio, linguaggio assente, polimicrogria dell'opercolo rolandico di destra, iposomia, ernia inguinale ed ombelicale, criptorchidismo, piedi cavi e assenza di infezioni ricorrenti.

Per deficit parziale di GH e SGA (Arginina Test 7,8 ng/ml e Clonidina Test 4,2 ng/ml, IGF-1 40 ng/ml) veniva avviata all'età di 4 anni terapia sostitutiva. Nonostante un discreto recupero staturale, i valori di IGF-1 si sono mantenuti bassi e sono stati rilevati valori di glicemia ai limiti superiori di normalità (136 mg/dl, HbA1c e HOMA-R normali) per cui la terapia è stata sospesa a 9 anni. Dopo la sospensione persistevano valori elevati di glicemia.

Effettuato WES che non ha evidenziato mutazioni giustificanti il quadro clinico, al Whole Genome Sequencing riscontro della variante c.C5602C>T (p.Arg1868Trp) del gene CREBBP in eterozigosi de novo.

Conclusioni: la variante c.5602C>T del gene CREBBP è descritta in letteratura associata a sindrome di Menke Hennekam-1 (OMIM 618332), condizione molto rara con MCA/MR e bassa statura. Non sono al momento descritte alterazioni endocrinologiche incluse nel quadro clinico. Il nostro caso conferma i segni fenotipici riportati ma presenta inoltre basso peso (<3°pc), valori ridotti di IGF-1 e glicemia ai limiti superiori di normalità. Sarà necessaria una casistica più ampia per capire se tali segni possono essere considerati peculiari della condizione.

83 - Caso clinico: deficit di ormone della crescita in paziente con Sindrome di Meier- Gorlin

Maria Forestieri (1) - Domenico Corica (1) - Giorgia Pepe (1) - Mariella Valenzise (1) - Silvana Briuglia (2) - Marco Castori (3) - Malgorzata Wasniewska (1) - Tommaso Aversa (1)

Dipartimento di Patologia Umana dell' Adulto e dell'Età evolutiva, Università di Messina, Messina, Italia (1) - Dipartimento di Scienze Biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università di Messina, Messina, Italia (2) - UOC Genetica Medica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia (3)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il piccolo S. di 1 anno giunge alla nostra osservazione, c/o il reparto di Pediatria, per deficit staturale in nato piccolo per età gestazionale (Peso alla nascita 1800 g, < 3,2 DS). Alla prima valutazione: importante deficit accrescitivo staturale-ponderale con peso di -5,5 DS e lunghezza di -5,6 DS. All'esame obiettivo presenza di note dismorfiche: microtia con orecchie basso impiantate, retromicrognazia, brachidattilia. Presenza inoltre di criptorchidismo bilaterale. Normale lo sviluppo psico-motorio, alimentazione caratterizzata da pasti piccoli e frequenti. All'età di 6 mesi intervento di correzione per piede torto sinistro. Eseguiti c/o altro Ospedale CGH-array (delezione parziale braccio lungo cromosoma X) ed esami metabolici risultati nella norma.

IPOTESI DIAGNOSTICHE

Deficit di Ormone della Crescita (GH)

Sindrome di Silver-Russell

Sindrome di Meier-Gorlin

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Gli esami eseguiti hanno documentato normali valori di funzionalità tiroidea e IGF-1 ai limiti bassi per età. L'età ossea era significativamente ritardata. All'età di 20 mesi eseguiti test dinamici per GH (Clonidina e Glucagone) che hanno indicato l'esistenza di un deficit di GH (picco <8 ng/ml ad entrambi i test). La RM non ha mostrato alterazioni anatomiche a carico della regione ipotalamo-ipofisaria. I test genetici hanno mostrato che S. è portatore della variante patogenetica c.94dupC, p. (Arg32Profs*39) e della variante probabilmente patogenetica c.128C>T, p. (Thr43Met) in eterozigosi composta nel gene ORC6:NM_014321. Tali varianti deleterie del gene ORC6 sono responsabili della Sindrome di Meier-Gorlin di tipo 3.

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

La sindrome di Meier-Gorlin è una rara malattia autosomica recessiva, caratterizzata da microtia, aplasia/ipoplasia della rotula e bassa statura proporzionata. Il trattamento con GH in questi pazienti può avere una efficacia variabile. Nel nostro caso, S. presentava bassi valori di GH con IGF-1 ai limiti bassi per età e pertanto all'età di 22 mesi, con un deficit staturale di -5,0 DS, è stata avviata terapia con GH che ha permesso un recupero staturale di 1,4 DS nei primi 3 anni di trattamento.

86 - CASO CLINICO: SINDROME TRICO-RINO-FALANGEA, UNA RARA CAUSA DI BASSA STATURA DISARMONICA

Selenia Lorenza Curatola (1) - Silvana Briuglia (2) - Anna Paola Capra (3) - Antonio Novelli (4) - Tommaso Aversa (1) - Malgorzata Wasniewska (1)

Università degli Studi di Messina, Dipartimento di patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva, G. Barresi, Unità di Pediatria, Messina, Italia (1) - Università degli studi di Messina, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli studi di Messina, Messina, Italia (2) - Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli studi di Messina, Messina, Italia (3) - Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento dei Laboratori, Roma, Italia (4)

CASO CLINICO: SINDROME TRICO-RINO-FALANGEA, UNA RARA CAUSA DI BASSA STATURA DISARMONICA

Presentazione caso: Un ragazzo di 11 anni e 8 mesi giungeva presso la nostra clinica di endocrinologia pediatrica per una bassa statura. Il ragazzo era nato a termine, AGA (lunghezza 1,3 DS, peso 0,73 DS). Lo sviluppo psicomotorio riferito normale. Il quadro auxologico era il seguente: altezza 129,10 cm (-2,58 DS), peso 29,40 kg (-0,53 DS), SH/H 0,54. L'età ossea era di 9 anni e lo stadio puberale secondo Tanner era G2P1 (volume testicolare 4cc). All'esame obiettivo si evidenziava un naso globoso a forma di pera, un solco-naso genieno lungo e piatto, un labbro superiore sottile, e orecchie con basso impianto. Era presente inoltre brachidattilia di mani e piedi, una deviazione radiale del terzo e quarto dito delle mani, e una sindattilia del secondo e terzo dito dei piedi.

Ipotesi diagnostiche: Deficit di GH, anomalie cromosomiche, anomalie gene SHOX, bassa statura sindromica. Esami di I-II livello: Gli esami eseguiti permettevano di escludere: celiachia, pseudoipoparatiroidismo, rachitismo, ipotiroidismo, ed anche un deficit di GH, alla luce della normalità del test GH-clonidina. All'Rx di mani e piedi si riscontrava l'assenza dei nuclei epifisari delle falangi prossimali e mediali, bilateralmente. Inoltre, le epifisi presentavano un aspetto a cono. Anomalie cromosomiche e mutazioni del gene SHOX venivano altresì escluse. Al fine di indagare ulteriori cause genetiche di bassa statura veniva eseguito pannello NGS per displasie scheletriche, con riscontro di: mutazione in eterozigosi NM_014112: c.2795C>T, (p.Ala932val) di TRPS1, gene localizzato sul cromosoma 8 (8q23.3).

Diagnosi e terapia: Questa mutazione missenso è responsabile di una rara condizione autosomica dominante chiamata sindrome trico-rino-falangea tipo1 (TRPS1, OMIM #190350). Il management è di supporto, fondamentale è un follow up ortopedico e fisioterapico precoce, per prevenire la displasia articolare che, frequentemente, colpisce questi soggetti. La valutazione della segregazione parentale ha mostrato la presenza di un mosaicismo del gene TRPS1 nella madre asintomatica, che ha trasmesso la variante al figlio. Questo è il primo caso di TRPS1 in mosaicismo, condizione che solleva nuove ipotesi sul rischio di ricorrenza. Questo caso appare interessante perché in letteratura fino ad ora è stata riportata una completa penetranza delle varianti missenso.

95 - Disfunzione ovarica e ipoacusia: un caso clinico

Ilaria Polenzani (1) - Micol Bacchini (1) - Cristina Host (2)

Università degli studi di Ferrara, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italia (1) - Pediatra endocrinologa, Ospedale privato accreditato Quisisana, Ferrara, Italia (2)

A. viene valutata a 14 anni e 4 mesi per ritardo puberale. L'altezza e il peso sono sul 25°P (target genitoriale rispettato); lo sviluppo puberale è appena avviato (B2, Ph 2-3). E' portatrice di impianti cocleari per ipoacusia neurosensoriale bilaterale congenita a causa genetica non nota.

Gli esami di primo livello escludono patologie croniche: anamnesi negativa per significativo calo ponderale, attività fisica intensa o assunzione cronica di farmaci.

L'età ossea risulta ritardata di 3 anni. Gli esami ormonali e il GnRH test mostrano un ipogonadismo ipergonadotropo (picco LH 115 mUI/ml; picco FSH 119 mU/ml; estradiolo < 5 pg/ml).

Vengono indagate le possibili eziologie di tale condizione: l'analisi del cariotipo è negativa per anomalie cromosomiche di numero e di struttura; l'anamnesi silente esclude una disfunzione ovarica acquisita, secondaria a chemio/radioterapia o traumi addominali; sono assenti segni clinico-laboratoristici di danno ovarico infettivo o autoimmune. Si esegue quindi un'ecografia pelvica che descrive un utero ipoplasico, privo di rima endometriale, e non individua gli annessi. La TC addome conferma la mancata visualizzazione delle ovaie (RM non eseguita per mal tolleranza dell'impianto cocleare). Visto il quadro clinico e l'età viene avviata induzione puberale con estrogeni transdermici. Contestualmente viene approfondito il percorso diagnostico dal punto di vista genetico: lo studio dei geni associati ad ipoacusia viene esteso rispetto a quanto indagato alla nascita, ma risulta nella norma; viene quindi indagata la possibilità di associazione dell'ipoacusia all'ipogonadismo ipergonadotropo. In base al quadro clinico si sospetta la sindrome di Perrault, caratterizzata proprio dall'associazione tra disgenesia ovarica e sordità neurosensoriale, che viene poi confermata geneticamente per presenza di variazioni del gene LARS2 in eterozigosi composta, compatibili con la diagnosi. Dopo l'avvio della terapia si osserva una soddisfacente progressione dei caratteri puberali e una corretta maturazione dimensionale e morfologica dell'utero valutato ecograficamente. La terapia viene quindi proseguita con successiva aggiunta di progestinico e raggiungimento del menarca.

La sindrome di Perrault è estremamente rara (meno di 100 casi); in particolare le anomalie genetiche di A. non sono mai state osservate in altri pazienti. Spesso si associano sintomi neurologici, assenti al momento nella paziente, ma da monitorare attentamente durante il follow up.

97 - Un caso particolare di limitazione funzionale del gomito

Rita De Santis (1) - Anna Maria Nucci (2) - Barbara Castelli (1) - Marta Ferrari (1) - Simone Lazzeri (2) - Stefano Stagi (1)

Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italia (1) - Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia pediatrica, Firenze, Italia (2)

La sindrome M è caratterizzata da un grave deficit di crescita pre e postnatale (altezza finale 5 - 6 DS al di sotto della media), facies caratteristica e sviluppo psicomotorio nella norma. Alcuni bambini con sindrome 3M possono presentare un deficit di ormone della crescita (GH).

In questo abstract riportiamo il caso di A.B., una bambina di 9 anni con sindrome 3M m, in terapia con GH per deficit, oltre che con analoghi del GnRH (per pubertà precoce).

In benessere clinico e in assenza di episodi traumatici, progressiva comparsa di deficit di estensione del gomito di sinistra di circa 15 gradi, non accompagnato a sintomatologia dolorosa locale o sistemica. Pertanto, è stata eseguita in prima istanza una radiografia del gomito ove, in proiezione anteroposteriore, veniva documentata una immagine radiopaca rotondeggiante con proiezione in corrispondenza del condilo mediale dell'omero; limitata areola radiotrasparente sottocorticale con orletto sclerotico a livello del condilo laterale sul versante articolare con il radio. Alla valutazione del radio di destra (rx di confronto) sul versante anteriore nella proiezione laterolaterale, si riconosceva in sede sottocorticale, immagine radiotrasparente ovalare con orletto sclerotico.

In considerazione della incerta interpretazione del risultato (condizione di tipo neoplastico? Quadro malformativo?) è stata sospesa la terapia con GH ed eseguita prima una RM e successivamente una TC dei gomiti. Entrambe le metodiche hanno confermato la presenza di irregolarità del profilo posteriore dell'omero distale con orientamento della diagnosi verso un osteocondroma.

Pertanto, è stata programmata asportazione della lesione ossea e successivo invio per indagine istologica.

Il materiale risultava costituito da frammenti ossei parzialmente rivestiti da cartilagine con diffuse angiectasie del tessuto midollare a tessuto fibroso privo di significativa atipia citologica (MDM2-) a configurazione psuedocistica. Tale quadro orientava verso una condizione di tipo malformativo di displasia del gomito, vista anche la bilateralità del quadro, condizione raramente riportata nella sindrome 3M. In seguito all'esame veniva reintrodotta la terapia con GH.

In conclusione, soggetti con sindrome 3M possono presentare rari quadri malformativi del gomito che potrebbero porli in diagnosi differenziale con alterazioni neoplastiche e tale condizione, vista la presenza possibile di un concomitante GHD, deve essere tenuta in considerazione.

157 - CASO CLINICO: Terapia con testosterone in un bambino con sindrome 49,XXXXY

MARIA TUFANO (1) - STEFANO STAGI (2)

SIEDP, OSPEDALE DEL MUGELLO, BORGO SAN LORENZO, Italia (1) - SIEDP, AO MEYER DI FIRENZE, FIRENZE, Italia (2)

Background: La sindrome 49,XXXXY è un' aneuploidia cromosomica rara, caratterizzata dalla presenza di tre cromosomi X supplementari in soggetti a fenotipo maschile. L'incidenza annuale è compresa tra 1/85.000 e 1/100.000 nati maschi. I bambini con sindrome 49,XXXXY presentano deficit cognitivo, ritardo della crescita, spesso già evidente in epoca prenatale, ipogonadismo grave con micropene, microorchidismo, ipoplasia dello scroto e criptorchidismo. Sono frequenti i dismorfismi facciali e altri dismorfismi; possono essere presenti anche cardiopatie, anomalie scheletriche, cerebrali e renali.

Caso clinico: Il nostro paziente nasce a termine SGA, da gravidanza decorsa con riscontro di IUGR. Per riscontro post-natale di palatoschisi, ipotonia e dismorfismi facciali, viene inviato a valutazione genetica che identifica, al cariotipo, l'aneuploidia 49XXXXY. L'ecografia testicolare mostra didimi di normali dimensioni. Vista la presenza di ipotonia si decide di iniziare terapia con testosterone a basso dosaggio (25 mg una volta al mese per 3 mesi) con miglioramento del tono muscolare e della performance neuro-comportamentale.

Discussione: Recenti studi hanno ipotizzato il ruolo positivo della terapia con testosterone nei primi due anni di vita, sulle performance neuro-comportamentali in bambini con sindrome di Klinefelter e con sindrome 49XXXXY. In particolare è stata dimostrata una differenza significativa nelle competenze cognitive, motorie e del linguaggio nei bambini trattati rispetto ai non trattati. Nel nostro caso dopo circa 6 mesi, si è assistito ad un notevole miglioramento del tono muscolare e delle abilità cognitivo-motorie. Sarà necessario un attento follow up per valutarne gli effetti benefici a lungo termine.

176 - Variabilita di espressione clinica in membri emizigoti ed eterozigoti di 2 rami di una stessa linea familiare portatrice di una nuova variante del gene IGSF1.

Laura Guazzarotti (1) - Dario Sey Fali (2) - Francesca Posocco (1) - Filippo Ceccato (3) - Matteo Cassina (4)
UOSD Endocrinologia Pediatrica, Azienda Ospedale Universita di Padova, Padova, Italia (1) - UOC Genetica ed Epidemiologia clinica, Azienda Ospedale Universita di Padova, Padova, Italia (2) - UOC Endocrinologia, Azienda Ospedale Universita di Padova, Padova, Italia (3) - UOC Genetica ed Epidemiologia clinica, Azienda Ospedale Universita di Padova, Padova, Italia (4)

INTRODUZIONE. Il deficit del gene IGSF1, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq 26.2), è una delle nuove cause genetiche X-linked, di ipotiroidismo congenito centrale, malattia rara in cui una ghiandola tiroidea normalmente funzionante non è sufficientemente stimolata dal TSH. (OMIM #300888, incidenza 1:100.000) Il quadro ormonale è caratterizzato da bassi livelli di FT3 ed FT4 con livelli di TSH bassi o normali, quindi i soggetti affetti non possono essere identificati dallo screening neonatale basato sul dosaggio dell TSH. In letteratura è stata descritta una grande variabilita fenotipica nei soggetti portatori di mutazioni di questo gene.

OBIETTIVI E RISULTATI. Riportiamo le caratteristiche cliniche, di 6 soggetti appartenenti a due rami di una stessa linea familiare, portatori 2 in emizigosi e 4 in eterozigosi della variante del gene IGSF1 c.2598C>A;p.(Ser866Arg), mai ad oggi descritta in letteratura.

Figura: Albero genealogico della nostra famiglia Tabella. Caratteristiche cliniche dei soggetti portatori della mutazione

CONCLUSIONI. L'analisi delle manifestazioni cliniche e della loro comparsa temporale in tutti i soggetti portatori della nuova variante descritta nella nostra linea familiare, conferma la grande variabilita di espressione fenotipica anche in portatori di una stessa mutazione del gene IGSF1. Tutte le possibili manifestazioni fenotipiche descritte in letteratura vanno quindi monitorate nel follow up dei bambini con diagnosi di deficit del gene IGSF1 fino all'eta adulta e anche nelle loro madri.

Presentatore: < di 35 anni

177 - Evento raro in patologia rara

VALENTINA TALARICO (1) - ANGELA NICOLETTI (1) - KATIA ROPPA (1) - ROBERTA BIANCHI (1) - GIUSEPPE RAIOLA (1)

SOC Pediatria, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro, Italia (1)

CASO CLINICO: Evento raro in patologia rara.

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia: Francesca, 14 anni, affetta da sindrome di Bardet-Biedl giungeva alla nostra osservazione per febbre di lunga durata. All'ingresso: condizioni cliniche generali scadenti, ritardo psicomotorio, obesità grave, al cuore soffio sitolico 3/6, obiettività toracica nella norma, dolore diffuso alla palpazione dell'addome in tutti i quadranti, in particolare in epigastrio e nelle fosse iliache soprattutto in quella sinistra. SaO₂ 97%, FC 150 bpm, FR 20 att/min. T 39° C.

Ipotesi diagnostiche: Processo infettivo sistemico in soggetto sindromico.

Indagini di I e II livello: Gli esami ematochimici mostravano: leucocitosi neutrofila (GB 22120, N 87,7%, L 5%), anemia (GR 3050000, hb 7 gr/dl), ipoalbuminemia, (2,3 mg/dl), insufficienza renale (creatinina 1,8 mg/dl), aumento degli indici di flogosi (PCR 316 mg/l, PCT 0,32 ng/ml) ed alterazione della coagulazione (iperfibrinogenemia 703 mg%, d-dimero 2.06 mg/l). Eseguita ecografia addome che mostrava "area ipoecogena ovaliforme in fossa iliaca sx di verosimile pertinenza utero-ovarica"; eseguita quindi TAC addome che evidenziava "in sede annessiale bilaterale formazioni espansive ad aspetto cistico pluriconcamerato con evidenza di corpo estraneo, di pareti e setti con falde fluidi perilesionali".

Diagnosi ed eventuale terapia: Malattia infiammatoria pelvica (MIP) con ascesso tubo-ovarico (ATO) bilaterale in paziente sindromica. Veniva iniziata immediata terapia antibiotica e successivamente la ragazza veniva sottoposta a laparotomia esplorativa con drenaggi degli ascessi ed, a causa di estese aderenze intrapelviche e della presenza di tessuto necrotico ed infiammato, veniva sottoposta ad annessectomia bilaterale. Il decorso post-operatorio risultava nella norma, veniva proseguita terapia antibiotica per altri 14 giorni e le condizioni cliniche generali della ragazza miglioravano. Un ATO è una grave complicanza della MIP, prevalentemente polimicrobica e presente nelle donne sessualmente attive, rari invece nelle femmine adolescenti vergini. Questo è il primo caso descritto in paziente affetta da sindrome di Bardet-Biedl, malattia rara che colpisce all'incirca 1 persona ogni 150.000 nati. Si tratta di una patologia che coinvolge diversi organi, le cui manifestazioni principali sono i deficit visivi che spesso portano alla cecità anche in età precoce, le problematiche renali, l'ipogonadismo (difetti a livello dell'apparato riproduttivo), l'obesità e difficoltà nell'apprendimento.

226 - Adrenoleucodistrofia e patologia endocrina, rara e sottovalutata: diagnosi precoce, prevenzione e management, un protocollo salvavita per il deficit surrenalico nei casi di ALD-Xlinked.

Barbara Hugonin (1)

USL TOSCANA CENTRO, Dipartimento materno infantile, Firenze, Italia (1)

Obiettivi

Lo studio vuole focalizzare l'attenzione su una malattia rara metabolica, l'adrenoleucodistrofia X-linked, una malattia trasmessa da madri portatrici della mutazione del gene ABCD1 e che può manifestarsi come vera e propria patologia endocrina rara, quando non è il quadro neurologico a prevalere, come nella maggioranza di casi, anzi nel 10% dei casi la forma cortico surrenalica può rimanere la forma prevalente senza sviluppare sintomi neurologici. In particolare la disfunzione a carico della ghiandola surrenale, nei maschi ALD X-linked, si verifica a seguito del danno ossidativo, causato dai livelli abnormi di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), dovuti all'errore genetico metabolico. Il deficit surrenalico con le conseguenze sulla secrezione degli ormoni adrenocorticotropo e cortisolo, viene spesso sottovalutato, nei casi di Adrenoleucodistrofia, soprattutto sotto i tre anni, quando i livelli ormonali sono in via di stabilizzazione. Questo studio, partendo da alcune linee guida del programma di prevenzione, implementato nello Stato di New York, prende in carico 7 bambini di sesso maschile, di età variabile dai 6 mesi ai 3 anni, ai quali è stata diagnosticata l'ALD, con un follow-up endocrinologico per prevenire possibili eventi avversi da insufficienza surrenalica non diagnosticata.

Metodi

Nello studio, come progetto pilota, per lo screening precoce dell'ALD, è stata considerata anche una valutazione della storia familiare materna, nel corso del counselling genetico preconcezionale e prenatale, segnalando casi sospetti, morti precoci per disfunzioni neuroendocrine, di casi di madri portatrici. Dopo la diagnosi precoce di ALD, X-linked, in 7 neonati, è stata effettuata la valutazione dei livelli di ormone adrenocorticotropo e cortisolo, che a partire dai 3 mesi, per prevenire una crisi irreversibile, valutando attentamente i livelli di glicemia, la perdita di peso, i rischi di ipotensione, con follow up ogni 2 mesi, fino ai 2 anni e prelievo effettuato sempre di mattina, entro le 8 a.m.

Risultati

Sono stati riscontrati 3 casi effettivi di insufficienza surrenalica, con valori di ACTH superiore a 100 picogrammi per millilitro e di cortisolo inferiore a 10 microgrammi per decilitro, intervenendo subito con un'adeguata terapia steroidea e follow up costante.

Conclusioni

Lo screening e la prevenzione nelle malattie rare metaboliche complesse.

254 - Sindrome di Noonan e terapia con ormone della crescita. Comparazione con bambini affetti da deficit isolato di GH

Nina Tyutyusheva (1) - GIUSEPPE REYNOLDS (1) - MARIA CARMELA DE MUTO (1) - CRISTINA MUCARIA (1) - ALESSANDRO DI GANGI (1) - MARIA RITA SESSA (1) - FULVIA BALDINOTTI (1) - DIEGO PERONI (1) - SILVANO BERTELLONI (1)

Università di Pisa, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, PISA, Italia (1)

N. Tyutyusheva¹, G. Reynolds¹, M.C. De Muto¹, C. Mucaria¹, A. Di Gangi¹, M.R. Sessa², F. Baldinotti³, D. Peroni¹, S. Bertelloni¹

¹Endocrinologia pediatrica, UO Pediatria Universitaria, Università di Pisa; ²Laboratorio di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ³Laboratorio di Genetica Molecolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa.

PREMESSA

La sindrome di Noonan (SN; 1/1.000 – 2.500 nati vivi; trasmissione autosomica dominante a espressività variabile) è una RASopatia caratterizzata da bassa statura, malformazioni cardiache congenite e dismorfismi facciali.

OBIETTIVI

Valutare l'assetto genetico, i dati auxologici, e la risposta alla terapia con l'ormone della crescita ricombinante (rGH) in un gruppo di pazienti con SN accertata geneticamente.

PAZIENTI E METODI

E' stata effettuata una valutazione retrospettiva dei dati di 20 pazienti con SN (età, anni: 7.4±3.6; 13M/7F) di cui 11 trattati con rGH per 36 mesi. La risposta alla terapia con rGH è stata comparata con quella di un gruppo di controllo composto da 11 bambini con deficit di GH (età, anni: 9.3±3.6; 6M/5F). In tutti i soggetti sono stati valutati statura, velocità di crescita e livelli sierici di IGF1.

RISULTATI

Mutazioni di PTPN11 sono state rilevate nel 77% dei pazienti con SN e la cardiopatia congenita era presente nel 55%. Entrambi i gruppi sono risultati omogenei alla prima osservazione e all'inizio della terapia con rGH. Nei pazienti SN trattati si è osservato un guadagno staturale al terzo anno di follow-up pari a +0.65 SDS vs -0.29 SDS nel gruppo SN non trattato. Durante il follow-up, non sono emerse le differenze significative in termini di altezza e velocità di crescita tra i pazienti con SN trattati vs pazienti con GHD. I livelli di IGF-1 sono risultati significativamente superiori al tempo 2 e tempo 3 nei pazienti GHD rispetto a quelli rilevati nei bambini con SN (0.59 ±0.99 SDS vs -0.49±1.2 SDS al T2, 1.2±0.85 SDS vs -0.29±1.05 SDS al T3), nonostante la maggiore dose media di rGH (GHD 0.21±0.04 mg/kg/sett, SN 0.27±0.07 mg/kg/sett; p<0.05).

Altezza, SDS

T0 T3 (p vs T0)

SN GH+ (n.11)	-2.65±0.85	-2.0±1.0 (0.0002)
SN GH- (n. 9)	-1.95±0.87	-2.24±0.92 (NS)
GHD (n.11)	-2.34±0.48	-1.37±0.52 (<0.0001)

CONCLUSIONI:

La terapia con rGH ha determinato un miglioramento della crescita staturale nei bambini con SN dopo 3 anni di follow-up comparabile con quello rilevato nei bambini con GHD, ma utilizzando dosaggi maggiori del farmaco. Nello stesso periodo i bambini con SN non trattati hanno mostrato una riduzione della statura di circa 0.30 SDS.

263 - CASO CLINICO

sara giorda (1) - Davide Tinti (2) - Francesco Porta (3) - Michela Trada (2) - Marco Spada (4) - Luisa De Sanctis (2)

Centro di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, torino, Italia (1) - Centro di diabetologia pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, torino, Italia (2) - Centro di Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, torino, Italia (3) - Centro di malattie metaboliche ereditarie, Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, torino, Italia (4)

Razionale

Il disturbo da accumulo di glicogeno di tipo Ia (GSD-Ia) porta a grave ipoglicemia a causa della compromissione sia della glicogenolisi che della gluconeogenesi. Il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) è efficace nella prevenzione dell'ipoglicemia nel diabete di tipo I, e può potenzialmente rappresentare una nuova frontiera nella gestione della terapia nutrizionale e più in generale della GSD-Ia. Lo scopo di questo studio è valutare il ruolo del CGM nell'ottimizzazione del trattamento dietetico nella GSD-Ia.

Metodi

Abbiamo utilizzato un CGM (G6, Dexcom, San Diego, US) per 4 settimane in una paziente di 3 anni di età con GSD-Ia diagnosticata alla nascita (peso 14,5 kg, genotipo Arg83Cys / Arg83Cys) per valutare il tempo trascorso con glicemia <70 (TBR-L1) e <54 mg/dL (TBR-L2). Durante la sessione di utilizzo del CGM, il paziente era in trattamento nutrizionale standard con pasti ogni 2,5 ore e alimentazione notturna continua con sondino.

Risultati

TBR-L1 e TBR-L2 erano rispettivamente del 21% e del 10%. Una maggior tendenza alle ipoglicemie è stata osservata principalmente a seguire del termine del pasto enterale notturno e prima di cena. I genitori hanno definito il CGM come uno strumento vantaggioso per identificare episodi asintomatici di ipoglicemia. I dati del CGM hanno consentito una personalizzazione della gestione dietetica del paziente con una riduzione di TBR-L1 al 13,1% (miglioramento del 26% rispetto al basale).

Conclusioni.

Oltre ad aggiungere nuove conoscenze nella comprensione del controllo metabolico nelle glicogenosi, il CGM può essere un utile strumento per ottimizzare la terapia nutrizionale e ridurre le ipoglicemie nei bambini affetti da GSD-Ia.

Figure:

Figure 1. Profilo glicemico ambulatoriale (AGP) della paziente durante le prime 4 settimane di monitoraggio continuo della glicemia.

METABOLISMO CALCIO FOSFORO

6 - UN CASO DI RACHITISMO IPOFOSFATEMICO A RISOLUZIONE SPONTANEA

Valeria Colombo (1) - Arianna Sangiorgio (1) - Mirko Gambino (1) - Luigina Spaccini (2) - Elisa Cattaneo (2) - Mara Fumagalli (1) - Marta Bonetti (1) - Valeria Calcaterra (1) - Gian Vincenzo Zuccotti (1) - Chiara Mameli (1) Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia (1) - Servizio di Genetica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano, Milano, Italia (2)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

L. bambina di 19 mesi, veniva valutata per arresto di crescita (lunghezza: -5.28 SD, peso: - 3.07 SD), ipotono e ritardo motorio. Nata a termine con antropometria adeguata, figlia di genitori sani non consanguinei, dai 6 mesi aveva presentato scarso accrescimento staturo-ponderale e mancata acquisizione delle tappe motorie. Alla valutazione clinica presentava braccialetto rachitico e deformità degli arti inferiori.

IPOTESI DIAGNOSTICHE

L'ipotesi diagnostica principale era quella di rachitismo con probabile eziologica genetica.

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Agli esami ematochimici presentava ipofosfatemia (1.3 mg/dl) e aumento della fosfatasi alcalina (1173 U/l). Calcemia e 1-25-idrossivitamina D nella norma, 25-idrossivitamina D pari a 17 ng/ml, PTH aumentato (96 pg/ml), e TRP 69%. Agli RX di arti e torace riscontro di marcata riduzione della mineralizzazione ossea, riassorbimenti subperiostali, riarrangiamento delle regioni metafisarie delle ossa lunghe, reazione periostale a binario e plurime immagini a scalino. L'analisi genetica ha mostrato una variante nota in eterozigosi a carico del 3° esone del gene FGF23 (c.536G>A - p.Arg179Gln), mutazione de novo, che ci ha permesso di porre diagnosi di rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR).

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

ADHR è la forma meno frequente di rachitismo ipofosfatemico. L. ha avviato terapia orale con fosfato e alfacalcidolo seguendo le linee guida presenti per la forma di rachitismo ipofosfatemico X-linked. Il decorso clinico è stato complicato dalla necessità di adeguamento frequente della terapia e dalla comparsa di iperparatiroidismo transitorio, in assenza di calcolosi renale. Si è assistito ad un lento ma progressivo miglioramento dei parametri biochimici e ad una progressiva riduzione del fabbisogno di fosfato e alfacalcidolo con ripresa della crescita staturo-ponderale, dello sviluppo motorio e una riduzione dei segni clinici e radiologici di rachitismo.

A 4 anni dalla diagnosi, L. ha sospeso la terapia mantenendo il colecalciferolo in profilassi. A 12 mesi dalla sospensione della terapia abbiamo osservato una stabile remissione clinica e biochimica e un catch-up growth (lunghezza -2,28 DS; peso -0.45 DS).

L'andamento clinico e le necessità terapeutiche del caso descritto risultano, al momento, simili ai pochi casi descritti di ADHR.

92 - CASE REPORT: Caratterizzazione fenotipica di una mutazione intronica nel gene PHEX di una famiglia affetta da ipofosfatemia X-linked.

Francesca Aiello (1) - Roberta Schiano di Cola (1) - Daniela Pasquali (2) - Raffaella Carotenuto (2) - Lucia Digitale (3) - Rosa di Fraia (2) - Giulio Maltoni (4) - Federico Baronio (5) - Alessandra Cassio (5) - Adalgisa Festa (1) - Caterina Luongo (1) - Emanuele Miraglia Del Giudice (1) - Anna Grandone (1)

Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento del Bambino, della Donna e di Chirurgia Generale e Specialistica, A.O.U. "L. Vanvitelli", Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli, Italia (1) - Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, A.O.U. "Luigi Vanvitelli", Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli, Italia (2) - Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli, Italia (3) - Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, A.O.U.S. Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia, Bologna, Italia (4) - Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna, Italia, Bologna, Italia (5)

Caso clinico: Una bambina di 5.3 anni presentava ipostaturismo (altezza: 100cm; -2.8 SDS), dolicocefalia, ipoplasia dentaria, genu valgum e andatura barcollante. In anamnesi, padre e zia paterna con pregressa diagnosi di bassa statura costituzionale (-3.85 e -3.34 SDS rispettivamente), genu valgum, deformità scheletriche trattate chirurgicamente. Le indagini di primo livello per il depistaggio di un rachitismo mostravano 25-(OH)D3 20 ng/mL, P 2.9mg/dL, Ca 9.4mg/dL, TRP 72%, ALP 347U/L, segni di rachitismo attivo all’RX (RSS 6) . Data la normale funzionalità paratiroidea, renale e epatica e adeguati livelli di vitamina D, si escludevano forme di rachitismo carenziale ed ereditarie vitamina D dipendenti. L’analisi genetica via PCR del gene PHEX, eseguita nel sospetto di un rachitismo ipofosfatemico familiare (XLH), evidenziava la presenza della mutazione c.1586 + 6T > C. Secondo uno studio funzionale del 2019 di BinEssa et al, tale variante altera parzialmente lo splicing codificando trascritto nativo e mutante in rapporto 6:4, gli autori ne ipotizzavano pertanto un fenotipo lieve. Dallo screening familiare allargato, la mutazione è stata successivamente confermata nel padre e nella zia paterna, nonché nella sorella della probanda che ha ricevuto diagnosi precoce di XLH a 18 mesi ai primi segni di rachitismo (genu valgum, braccialetto rachitico) ma prima di sviluppare un severo deficit di crescita (altezza -0.89 SDS). I quattro pazienti hanno intrapreso terapia con Burosumab. Nelle pazienti pediatriche, si è ottenuta completa correzione dell’ipofosfatemia e miglioramento della iperfosfaturia, nonché della curva di crescita a sei mesi. Nei pazienti adulti, la risposta laboratoristica è stata parziale, ma si è registrato un miglioramento netto della qualità di vita e del dolore.

Conclusioni: in tale report viene per la prima volta presentata la caratterizzazione fenotipica di una rara mutazione intronica del gene PHEX responsabile dell’XLH, una condizione genetica caratterizzata dall’alterazione dell’omeostasi del fosfato, rachitismo/osteomalacia, deficit di crescita, deformità ossee e associato a ridotta funzionalità articolare e dolore. La variante c.1586 + 6T > C mostra una penetranza completa e un fenotipo severo. Una diagnosi precoce dell’XLH è, pertanto, fondamentale per l’inizio di trattamento in età pediatrica prima che si sviluppino deformità scheletriche irreversibili e un severo ritardo della crescita.

101 - UNO STRANO CASO DI IPOVITAMINOSI D

Francesca Parisi (1) - Laura Peccini (1) - Laura Penta (1) - Alberto Verrotti Di Pianella (1)

Clinica Pediatrica, Università degli studi di Perugia, Perugia, Italia (1)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

B., ragazza, 13 anni 3/12, viene ricoverata in Ortopedia per effettuare osteotomia femorale per valgismo ginocchio destro; in tale occasione viene riscontrato, a livello della diafisi della tibia destra, una lesione compatibile con fibroma osseo non ossificante. Agli esami ematici evidenza di incremento di ALP e PTH con vitamina D ridotta. Obiettività negativa, anamnesi personale muta.

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

In relazione agli esami ematici e ai fattori di rischio è stato ipotizzato rachitismo carenziale. Dopo avvio della terapia con Vitamina D, ALP e PTH si sono ridotte, ma dopo 10 mesi risultavano nuovamente elevate nonostante valori progressivamente normali della vitamina D ma con ipercalcemia. Per la persistenza di tali parametri biochimici, nonostante la terapia con vitamina D effettuata anche intramuscolo, sono stati eseguiti approfondimenti diagnostici con riscontro di formazione solida paratiroidea sinistra.

INDAGINI DI I E II LIVELLO

Per l'inquadramento delle alterazioni del metabolismo Calcio-Fosforo sono state effettuate indagini di primo livello, con dosaggio di fosfatasi alcalina, PTH e vitamina D. A completamento diagnostico, in considerazione delle alterazioni persistenti, sono stati eseguiti screening per celiachia, funzionalità tiroidea, ecografia addome e MOC, risultati nella norma. Discriminante è risultata essere l'ecografia del collo che ha riscontrato, posteriormente al polo inferiore del lobo sinistro, in sede extratiroidea, formazione solida ipoecogena, 12x9x8 mm, come da paratiroide aumentata di volume. La lesione è stata quindi studiata con scintigrafia che ha mostrato, in fase tardiva, residuo di fissazione in paramediana sx e all'immagine SPECT formazione solida, posteriormente al polo inferiore del lobo tiroideo sinistro, compatibile con lesione paratiroidea ad alta cellularità.

DIAGNOSI E TERAPIA

La lesione solida paratiroidea diagnosticata è stata quindi rimossa chirurgicamente e il PTH si è normalizzato (PTH preoperatorio: 672.1pg/mL, postoperatorio: 44.7pg/mL)

Risultano in corso: studio genetico e approfondimenti diagnostici per escludere le MEN.

Il caso descritto dimostra come, nonostante la lesione paratiroidea secernente presenti una bassa incidenza in età pediatrica (2-5:100.000/anno), sia necessario considerarla nella diagnosi differenziale del rachitismo carenziale, in particolare quando i valori di PTH e ALP non tendano a normalizzarsi in corso di terapia.

138 - "CASO CLINICO: L'equilibrio difficile tra calcio e vitamina D. Un caso di rachitismo atipico"

PAOLA CIPRIANO (1) - FLORIANA DELL'OMO (1) - ELENA ZANETTI (1) - ANNA PACILIO (1) - SIMONA NARDI (1) - LORELLA CAROLIS (1) - ROSA DE BLASIS (1) - MANUELA TURBACCI (1) - MILENA MARGIOTTA (1) - MANUELA CIRULLI (1) - ROBERTA IANNINI (1) - VIVIANA GALIERO (1) - CECILIA BEZZI (1) - GIUSEPPINA CARLOTTA BOTTIGLIERI (1) - CAMILLA GIZZI (1)
UOC PEDIATRIA, OSPEDALE SANDRO PERTINI, ROMA, Italia (1)

Presentazione del caso. Storia clinica e sintomatologia

Alì, 20 mesi, origine sudanese, viene condotto in Pronto Soccorso per intenso prurito ed eruzione cutanea al tronco da alcuni giorni, in apiressia.

Bambino allattato al seno. Supplementazione con vitamina D (400 UI) fino all'8° mese di vita. Sviluppo psicomotorio e divezzamento regolari, ad eccezione di dieta priva di latticini.

Esame obiettivo: xerosi cutanea diffusa, lesioni da grattamento al tronco. Peso e altezza al 25°-50°C e circonferenza cranica al 50°C.

Indagini di I° livello

Ipocalcemia severa (calcio totale 6,7 mg/dl; v.n. 8.7-10.8) e fosforemia nella norma (4.6 mg/dl; v.n. 3.8-6.5). Emocromo, funzionalità renale ed epatica nella norma.

Indagini di II° livello

Valori elevati di fosfatasi alcalina (858 U/l; v.n. 145-240), PTH (394pg/ml; v.n. 10-65) e CPK (791 U/l; v.n. 25-195) con valori normali di 25-OH-vitamina D (25 nmol/ml; v.n.20-100). Screening per celiachia negativo, elettroliturgia spot nella norma.

Le radiografie degli arti inferiori e del torace evidenziavano rispettivamente lieve slargamento delle metafisi sia dei femori che delle tibie con fine irregolarità del profilo osteo-corticale e slargamento di alcune coste, specie a destra come per segno del rosario. Ecografia addome negativa.

Ipotesi diagnostiche (rachitismi non carenziali)

1. rachitismi da alterato metabolismo renale della vitamina D
2. rachitismi da ridotta azione della vitamina D
3. rachitismi da alterato metabolismo epatico della vitamina D
4. rachitismi da ridotto apporto alimentare di calcio

Diagnosi e terapia

Avendo escluso il rachitismo carenziale (valori normali per età di 25-OH-D e fosforemia), l'acidosi tubulare renale (elettroliturgia nella norma) e le alterazioni del metabolismo epatico della vitamina D, veniva intrapresa terapia con calcio carbonato per os (40 mg/Kg/die in tre somministrazioni) e colecalciferolo (600 UI/die).

Nel percorso diagnostico, la rapida normalizzazione della calcemia entro una settimana, del PTH entro 3 settimane e la riduzione dei reperti radiografici di ipocalcemia cronica dopo 45 giorni dall'inizio della terapia sostitutiva, ci hanno orientato verso la diagnosi di rachitismo da carenza alimentare di calcio.

143 - UN INSOLITO CASO DI RACHITISMO ED ANEMIA DA GRAVE CARENZA NUTRIZIONALE DI ETNIA NON CAUCASICA

Flavia Urbano (1) - Mariangela Chiarito (1) - Luigi Mosconi (1) - Maria Felicia Faienza (1)

U.O. Pediatria, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "A.Moro", BARI, Italia (1)

PRESENTAZIONE DEL CASO, STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Presentiamo il caso di una bambina di 1 anno e 6 mesi di origine marocchina giunta alla nostra osservazione per pallore ed anomalie scheletriche. Da una anamnesi approfondita emergeva l'assunzione di una dieta prevalentemente latte con scarso apporto di carboidrati, carne e verdure. Esame auxologico: crescita staturale al 50° percentile per sesso ed età. Esame obiettivo: colorito roseo pallido, marcato varismo delle ginocchia, ritardo dell'eruzione dentaria, deformità costali, anomalie dei polsi e delle caviglie.

IPOTESI DIAGNOSTICHE

L'ipotesi diagnostica di rachitismo carenziale associato ad anemia sideropenica sarebbe suffragata, oltre che dalla anamnesi alimentare e dall'obiettività clinica, anche dalla predisposizione genetica legata all'etnia non caucasica e dalla riduzione dell'assorbimento di vitamina D a livello intestinale dovuta alla concomitante carenza marziale. Tuttavia il meccanismo patogenetico alla base di questa correlazione non è ancora stato chiarito.

INDAGINI DI 1° E 2° LIVELLO

Gli esami ematochimici eseguiti in urgenza mostravano una anemia sideropenica (Hb 10,1 g/dl, MCV 58,41 fl, ferritina 3 ng/ml), normocalcemia, normofosforemia con incremento dell'escrezione urinaria dei fosfati (TmPO₄/GFR 1 mmol/L), marcata elevazione della fosfatasi alcalina sierica (ALP 1250 U/L) e dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BAP 173,7 ug/L) e deficit severo di vitamina D (25 OH D 4 ng/ml) con conseguente iperparatiroidismo secondario (PTH 310 pg/ml). La Rx del carpo, della mano sinistra e degli arti inferiori evidenziava uno slargamento con aspetto a coppa delle epifisi distali di polsi, ginocchia e caviglie che presentavano margini metafisari smussi e frastagliati con aspetto trabecolare ed iniziale concavità degli stessi (grado 6-7 della classificazione Thacher).

DIAGNOSI ED EVENTUALE TERAPIA

Veniva quindi confermata la diagnosi di rachitismo di origine carenziale associato ad anemia sideropenica ed avviata terapia con ferro (3 mg/Kg/die) e colecalciferolo (4.000 UI/die) per via orale. Ai controlli ambulatoriali effettuati a distanza di 3 e 6 mesi si osservava normalizzazione dei parametri biochimici pur persistendo le alterazioni scheletriche. L'imaging dimostrava infatti una stabilizzazione delle lesioni rachitiche. La peculiarità del caso presentato risiede nella concomitanza di due condizioni patologiche, anemia e rachitismo, determinate da una grave carenza nutrizionale in una bambina marocchina la cui etnia rappresenta di per sé un fattore geneticamente predisponente al rachitismo nutrizionale.

152 - CASO CLINICO: Ipervitaminosi D nel lattante: impatto di dosi elevate di colecalciferolo durante gravidanza e allattamento in madri affette da sclerosi multipla.

Alessia Angelelli (1) - Federica Malerba (1) - Maurizio Schiavone (2) - Flavia Napoli (3) - Daniela Fava (4) - Natascia Di Iorgi (1)

1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), Università di Genova, 2. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (1) - 3. UOC Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto, Italia (2) - 2. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (3) - 1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, Italia (4)

CASO CLINICO: Ipervitaminosi D nel lattante: impatto di dosi elevate di colecalciferolo durante gravidanza e allattamento in madri affette da sclerosi multipla.

Background: In base al riscontro di deficit di vitamina D-vitD in soggetti affetti da Sclerosi Multipla-SM e sulla scia della medicina non-convenzionale, protocolli terapeutici non standardizzati con alte dosi di colecalciferolo-COL- si stanno diffondendo per la cura di patologie autoimmuni. Il passaggio transplacentare di COL si associa a valori plasmatici di 25OHD elevati nei nati, con potenziale tossicità da ipercalcemia e quadri clinici variabili (da asintomaticità a letargia). Descriviamo due casi di nati da madri affette da SM trattate con alte dosi di COL.

Caso1. In gravidanza assunto COL (40.000UI/die fino al 8° mese, poi 70.000UI/die). Femmina, nata a termine, AGA (PC 3420g). Allattamento artificiale, non supplementazione con COL. A +2 giorni: Ca-totale=4.74mEq/L (v.n.<5.2), Ca++0.93mmol/L (v.n. 1.10-1.23), fosfato=8.1mg/dl (v.n. 3-8), PTH=21pg/ml (v.n.15-65), CaU/CrU=0.37, 25OHD indosabile per valori alti non diluibili. A+22giorni vomito ingravescente, intervento per Stenosi-Iperτροφica-Piloro, Ca-totale=4.90mEq/L. A+51giorni: 25OHD=170ng/ml, Ca-totale=5.25mEq/L, Ca++1.39mmol/L, PTH=24pg/ml. A+57g: 25OHD=141ng/ml, Ca-totale=5.39mEq/L, Ca++1.45mmol/L. Picco Ca-totale a 5 mesi=5.55mEq/L, Ca++1.43mmol/L, poi lenta discesa con Ca++ 1.39mmol/L e nadir del 25OHD=41,5 ng/ml a 12 mesi. In range 1-25(OH)D2. Al picco eseguiti ECG seriati: alterazioni di dubbio significato patologico, avviata idratazione EV con SF (85ml/kg/die).

Caso 2. In gravidanza assunto COL (90.000 UI/die fino al 6° mese, poi 10.000UI/die). Maschio, nato a termine, SGA (PC 2830g). Allattamento misto, supplementazione con COL (400UI/die). A +2 mesi iporeattività in apiressia dopo vaccinazione. Glicemia ed eco-tranfontanellare nella norma, 25OHD=133ng/ml, Ca-totale 5.08mEq/L, Ca++1.35mmol/L, PTH soppresso, CaU/CrU= 0.15. Interrotta supplementazione COL, ridotto allattamento materno misto integrato ad allattamento artificiale (LA). A 4mesi: 25OHD=83ng/ml, Ca-totale=5.34mEq/L, Ca++1.39mmol/L, PTH=23pg/ml.

In entrambi i casi: ecografia renale normale, mai ipercalciuria; buon accrescimento ponderale e regolare SPM. Proseguito LA a basso contenuto di Calcio (42.6mg/100ml) e COL (68UI/100ml), sospesa supplementazione.

Conclusioni: ad oggi mancano dati descrittivi sull'andamento della calcemia e sulla valenza clinica del riscontro di valori di 25OHD superiori ai limiti di tossicità (>150ng/ml) in nati da madri trattate con alte dosi di COL, sulla modalità di trasmissione verticale, sulle dosi massime sicure in gravidanza. I due casi descritti sembrano indicare un blando impatto sul metabolismo calcio/fosforo del lattante dopo dosi elevate di COL durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

163 - CASO CLINICO: ACRODISOSTOSI E IPOGLICEMIA PERSISTENTE, UN'ASSOCIAZIONE FORSE SOTTOVALUTATA

Maurizio Delvecchio (1) - Alessio Galati (1) - Donatella De Giovanni (1) - Vito Favia (1) - Maristella Masciopinto (1) - Federica Ortolani (1) - Sabino Pesce (1) - Elvira Piccinno (1) - Alessandra Rutigliano (1) - Albina Tummolo (1) - Rita Fischetto (1)

AOUC Policlinico Giovanni XXIII, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (1)

Femmina, nata a 33 settimane di età gestazionale da TC urgente per tracciato "preagonico" (peso 2360 g). Alla nascita: asfissia, assenza di attività respiratoria, cianosi, ipotonia. Ventilata a pressione positiva con ripresa dei parametri vitali. In seconda giornata: ipoglicemia grave sintomatica ripetuta (glicemia < 40 mg/dl). Inizia infusione di soluzione glucosata fino a 14 mg/kg/min di glucosio per i primi 3 giorni di vita, ridotta progressivamente fino all'inizio della alimentazione enterale, supplementata con miscela bilanciata di carboidrati e grassi. Madre, zio materno e nonna materna: acrodisostosi da mutazione di PRKAR1A. A 36 giorni di vita (49.5 cm, 3310 gr), giunge presso la nostra UOC per competenza. Fenotipo compatibile con acrodisostosi. Inizia monitoraggio glicemico in continuo: ipoglicemie borderline. Sospende miscela di carboidrati e grassi e inizia maltodestrine. Dimessa con monitoraggio in continuo della glicemia: valori glicemici tra 55 e 70 mg/dl nelle ore precedenti al risveglio. A 3 mesi di vita inizia diazossido a 10 mg/kg/dose con buon compenso dei valori glicemici (sospeso a 13 mesi). A 23 mesi: normoglicemica, curva di crescita staturponderale ai limiti inferiori.

Ipotesi diagnostiche: iperinsulinismo, difetti metabolici, acrodisostosi.

Indagini: esami ematochimici nella norma (ACTH 58.8 pg/ml, insulinemia 27.07 mcU/ml, c-peptide 3.36 ng/ml, alfafetoproteina 1123 UI/ml, LH 6.4 mU/ml, markers tumorali nella norma). Ripete screening neonatale metabolico: nella norma. Test al glucagone: aumento della glicemia del 30% rispetto al basale di partenza (45 mg/dl). ECG, ecocardio, ecografie addominali e tiroidea: nella norma. Ecografia transfontanellare: iperecogenicità sfumata della regione periventricolare dei centri semiovali. TAC addome: pancreas nella norma.

Sequenziamento del gene PRKAR1A: variante c. 524A>G- p. (Tyr175Cys) in eterozigosi.

Il 25% dei neonati che nasce con questa patologia presenta ipoglicemia con risoluzione nelle prime settimane di vita. Nella nostra paziente, l'ipoglicemia è stata particolarmente marcata ed è durata per tutto il primo anno di vita. Gli esami ematochimici e strumentali hanno escluso una patologia metabolica e un iperinsulinismo. La scelta del diazossido è discutibile ma è stata efficace. Dati in vitro mostrano che mutazioni di questo gene possano provocare un'imbalance tra glucagone e insulina. Riteniamo che nella nostra paziente sia stato questo il meccanismo patogenetico.

199 - CASO CLINICO: UN CASO DI SERENDIPIA

Irene Lonati (1) - Chiara Mingotti (1) - Livia Grazzani (1) - Maria Rosa Cutrì (1) - Alessandro Plebani (1) - Raffaele Badolato (1) - Alba Pilotta (1)
Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (1)

Giunge in prima visita auxoendocrinologica NM, lattante tunisino di 7 mesi. Il piccolo è inviato per macrocrania, craniosinostosi, scafocefalia, dismorfismi facciali (bozze frontali, ipertelorismo) e ipocalcemia normofosfatemica in corso di terapia con Colecalciferolo.

Dall'anamnesi emerge una storia di poliabortività, NM è terzogenito, nato a termine e ha presentato un buon adattamento alla vita extrauterina; non ha ancora intrapreso il divezzamento e si alimenta con latte formulato. NM è seguito in neuropsichiatria infantile per macrocrania comparsa dal secondo mese di vita: durante il follow up il piccolo ha sempre presentato uno sviluppo psicomotorio adeguato, sono stati eseguiti ecografia transfontanellare e fundus oculi, normali, ed rx cranico che ha mostrato suture craniche mal valutabili, diastasi della ossa frontali e parietali in corrispondenza della fontanella bregmatica che appare molto ampia, per cui è stata eseguita una valutazione neurochirurgica.

All'esame obiettivo nel sospetto di ipoplasia delle clavicole viene richiesta una radiografia che mostra presenza di entrambe le clavicole, tuttavia, a livello diafisario omerale, viene riscontrata un'immagine tipo "bone within a bone".

Per completare gli accertamenti si organizza un ricovero, durante il quale vengono eseguiti esami ematici da cui emergono anemia microcitica, ipocalcemia normofosfatemica con aumento del paratormone e della fosfatasi alcalina, 25OH vitamina D ai limiti inferiori e marcato aumento della 1,25OH vitamina D senza perdita urinaria di calcio e fosforo.

Nel sospetto di una forma di rachitismo vitamina D dipendente di tipo II o di osteopetrorickets viene implementata la terapia sostitutiva con calcio e introdotto alfacalcidolo fino a raggiungere una calcemia in range.

A completamento viene anche eseguita una RMN encefalo, negativa per processi espansivi ma che mostra un ampliamento degli spazi subaracnoidei e diploe diffusamente inspessite. Infine, vengono realizzati una valutazione audiologica, normale, e NGS per osteopetrosi che riscontra una mutazione in omozigosi del gene TCIRG1, associata ad una forma di osteopetrosi autosomica recessiva.

NM è stato sottoposto dopo tre mesi a trapianto di midollo da sorella HLA identica.

205 - CASO CLINICO: trattamento con Trametinib in un paziente con sindrome da ipofosfatemia cutaneo-scheletrica

Diana Carli (1) - Daniele Tessaris (1) - Emilia Parodi (1) - Paola Coppo (2) - Jessica Munarin (1) - Roberta La Selva (2) - Gianpaolo Di Rosa (2) - Simona Cardaropoli (1) - Alfredo Brusco (3) - Ugo Ramenghi (1) - Enzo Medico (4) - Luisa De Sanctis (1) - Giovanni Battista Ferrero (5) - Alessandro Mussa (1)

Università di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Torino, Italia (1) - AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia (2) - Università di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche, Torino, Italia (3) - Università di Torino, Dipartimento di Oncologia, Torino, Italia (4) - Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Torino, Italia (5)

Abstract

Riportiamo il caso di un bambino di 5 anni con un'estesa malformazione cutanea coinvolgente emivolto ed emitorace sinistro, caratterizzata da amartromi multipli, nevo epidermico, coristoma dell'occhio, ipotrofia emisferica monolaterale con polimicrogiria e chilotorace recidivante da linfangioma pleurico. Dall'età di 3 mesi è stata trattato con sirolimus per contenere l'accrescimento delle molteplici neoformazioni cutanee e ridurre il chilotorace. A 4 anni e 6 mesi è emersa una grave ipofosforemia iperfosfaturica (P serico 0,47 mmol/L, RTP 80%, score 10/10 all'RX scheletro) non responsiva alla terapia con fosfati (fino a 1 mmol/Kg/die) e calcitriolo (0,03 mcg/Kg/die) e alla sospensione del sirolimus.

Dopo aver ipotizzato una patologia genetica a mosaico è stata avviata analisi molecolare del DNA estratto da biopsia cutanea che ha evidenziato la mutazione somatica p.Gln61Arg del gene NRAS, consentendo di porre diagnosi di ipofosfatemia cutaneo-scheletrica (CSHS), una rarissima condizione causata da mutazioni somatiche attivanti nei geni della cascata RAS/MAPK, caratterizzata da nevo epidermico congenito e displasia scheletrica da ipofosforemia iperfosfaturica FGF23-mediata.

Data la mancata risposta alla terapia convenzionale, è stata avviata ad uso compassionevole terapia con trametinib (0.032 mg/kg/die), un inibitore specifico di MEK, effetto finale della RAS/MAPK pathway, approvato per il trattamento del melanoma metastatico BRAF-mutato. In pochi giorni si è assistito a normalizzazione della fosfatemia e fosfaturia, in 2 mesi a ripresa con catch-up growth dell'accrescimento staturale, netta regressione del linfangioma e del chilotorace e aumento della densità minerale ossea. A 15 giorni dall'inizio della terapia il paziente ha presentato hungry bone syndrome (calcemia nadir 2,1 mmol/L) risolta con un breve periodo di terapia calciovitaminica, e tendenza all'iperfosfatemia (1,9 mmol/L) che ha richiesto riduzione della dose a 0.021 mg/kg/die. A distanza di 5 mesi dall'inizio della terapia s'è verificata una riduzione del nevo epidermico, degli amartromi e un sorprendente miglioramento dell'architettura e del trofismo osseo all'RX scheletrica. Non sono state evidenziate altre tossicità. Il sequenziamento globale dell'RNA dei globuli bianchi prima e durante il trattamento è stato eseguito per definire gli effetti trascrizionali dell'inibizione di MEK. Il presente caso di CSHS rappresenta a nostra conoscenza il primo rachitismo iperfosfatemico sindromico FGF23-dipendente ad essere trattato efficacemente con inibitori di MEK.

224 - CASO CLINICO: Il dolore come sintomo d'esordio in una rara forma di rachitismo

Elisa Sala (1) - Marco Pitea (2) - Ruggero Lanzafame (1) - Giuseppe Vezzoli (3) - Graziano Barera (2)
UO Pediatria, Università Vita-Salute IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (1) - UO Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (2) - UO Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (3)

CASO CLINICO: Il dolore come sintomo d'esordio di una rara forma di rachitismo

Riportiamo un caso di rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria (Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria, HHRH) in un ragazzo di 13 anni, giunto alla nostra attenzione per comparsa di gonalgia bilaterale da circa due anni. Il dolore era intermittente e limitante la deambulazione e con impatto negativo sulla qualità di vita. Anamnesi familiare negativa per patologie ossee/articolari e calcolosi renale. Da segnalare consanguineità dei genitori (cugini di primo grado).

Agli esami ematici si rilevava un quadro di ipofosforemia (2.7 mg/dL vn per età 3.30-5.70) con ridotto riassorbimento tubulare dei fosfati (TRP e soglia di escrezione ridotti) ed ipercalciuria (6.1 mg/kg/die, vn < 4 mg/kg/die). Erano inoltre presenti elevati valori di 1,25-vitamina D (141 pg/mL, vn 42-95) con paratormone inibito (14 pg/mL, vn 15-65) e valori di fosfatasi alcalina normali per lo stadio puberale. L'imaging radiografico, a livello delle ginocchia, non mostrava evidenti segni di rachitismo e l'ecografia dell'apparato urinario risultava nella norma, escludendo la presenza di nefrocalcinosi/nefrolitiasi.

Il quadro laboratoristico non depondeva in prima ipotesi per rachitismo ipofosfatemico carenziale o X-linked. Veniva comunque effettuata la ricerca di mutazioni nel gene PHEX risultata negativa. A completamento è stato eseguito il dosaggio di FGF23 plasmatico che è risultato ridotto (< 5, vn 23.2-95.4 pg/ml). Il quadro di ipofosfatemia FGF23-indipendente indirizzava il sospetto diagnostico verso una forma di tubulopatia con perdita primitiva di fosfato. Le possibili ipotesi diagnostiche erano, HHRH, malattia di Dent, sindrome di Fanconi o ipercalciuria idiopatica.

L'analisi genetica ha mostrato una mutazione in omozigosi della variante c.448+1G>A nel gene SLC34A3, che codifica per il carrier tubulare dei fosfati NPT2c, catalogata come patogenetica per il rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria.

È stata pertanto iniziato lo schema terapeutico per questa rara forma di rachitismo che prevede la sola somministrazione di fosfati; preparati a base di vitamina D3 o suoi metaboliti attivi non sono indicati per questa forma clinica poiché si assisterebbe ad un peggioramento dell'ipercalciuria con rischio di nefrocalcinosi e calcolosi renale. La terapia con fosfati ha permesso un progressivo miglioramento della sintomatologia algica con risoluzione dopo circa 2 mesi dall'inizio della terapia e una normalizzazione della calciuria.

227 - CASO CLINICO: Una strana zoppia

Ruggero Lanzafame (1) - Marco Pitea (2) - Elisa Sala (1) - Paolo Del Barba (2) - Maria Pia Guarneri (2) - Taveggia Anna (3) - Graziano Barera (2)

UO Pediatria, Università Vita-Salute IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (1) - UO Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (2) - Pediatra di libera scelta, ASST della Brianza, Bussero, Italia (3)

Giunge alla nostra osservazione un paziente di 5 anni di origini marocchine per quadro di alterata deambulazione con dolore agli arti inferiori, facile affaticabilità e scarso accrescimento staturo-ponderale.

Dall'anamnesi emergono nei mesi precedenti episodi di dolore addominale, alvo diarroico ed emesi associati a calo ponderale, alimentazione molto selettiva e in scarse quantità. All'esame obiettivo paziente pallido con ipotrofia muscolare diffusa, deambulazione incerta a base allargata, dubbia ipertrofia dei polpacci ed accenno a segno di Gowers. Non varismo/valgismo degli arti inferiori. ROT simmetrici e normoevocabili. Non deficit stenici. Visita neurologica nella norma.

Dall'esame obiettivo sono state ipotizzate problematiche neurologiche (distrofia muscolare di Duchenne, polineuropatia), ortopediche (sinovite transitoria dell'anca, epifisiolisi, morbo di Perthes) e gastroenterologiche (celiachia, gastroenterite). Ad inquadramento diagnostico sono stati effettuati esami ematici di I livello con riscontro di anemia microcitica ferro-carenziale (Hb 9,4 g/dL), associata a livelli ridotti di folati e vitamina B12. CPK e transaminasi nella norma. Valori di calcio sierico inferiori al range di normalità (7.4 mg/dL, v.n. 8.8-10.8), PTH elevato (279 pg/mL, v.n. 15-65), fosforemia ai limiti inferiori (3.3 mg/dL, v.n. 2.85-5.25) e ipovitaminosi D (25OH 11.7 ng/mL, v.n. 20-68) come da rachitismo carenziale. Le immagini radiologiche degli arti inferiori confermavano il sospetto diagnostico di rachitismo, evidenziando irregolarità in sede metafiso-epifisario distale dei femori e delle tibie, con modesto slargamento a coppa, associate anche a ridotta mineralizzazione ossea.

A completamento effettuava screening per celiachia, risultato francamente patologico con anticorpi anti-transglutaminasi 21770 U.A. ed anti-endomisio positivi.

Il quadro sintomatologico presentato dal paziente (alterata deambulazione, rallentamento della crescita staturo-ponderale, astenia) poteva essere quindi ricondotto ad un malassorbimento intestinale da malattia celiaca, con conseguente rachitismo da carenza di vitamina D.

E' stata quindi impostata la dieta priva di glutine e supplementazione con calcio (2000 mg/die), colecalciferolo (4000 U/die), ferro e folati per os.

Al controllo ambulatoriale a distanza di tre mesi si è assistito ad una completa remissione del quadro clinico e laboratoristico, con ripresa di una fisiologica deambulazione.

OBESITA' – COMPLICANZE

**28 - ENDOCANO: UN BIOMARCATORE DI DANNO CARDIOVASCOLARE NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI OBESI
SELENIA CURATOLA**

(1) - giuseppe Mandraffino (2) - carmela Morace (2) - Michele Scuruchi (2) - Angela Elvira Serranò (2) - angelo Tropeano (1) - malgorzata Wasniewska (3) - MARIELLA VALENZISE (3)

*, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva -Università di Messina, MESSINA, Italia (1)
- *, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale- Università di Messina, MESSINA, Italia (2) - SIEDP, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva -Università di Messina, MESSINA, Italia (3)

Obiettivi: Gli obiettivi del nostro studio sono stati: a) valutare i livelli di endocano, proteoglicano solubile prodotto dalle cellule endoteliali del microcircolo polmonare, cardiaco, renale ed adiposo, implicato nella patogenesi dei disordini vascolari e nei processi infiammatori, in una popolazione di bambini ed adolescenti obesi; b) stabilire le correlazioni esistenti fra tale biomarcatore e i parametri metabolici.

Metodi e risultati : Sono stati studiati 19 soggetti obesi (10 maschi e 9 femmine; età media 11.94 ± 0.52), afferenti al nostro centro di endocrinologia pediatrica da ottobre 2018 a maggio 2020. Abbiamo sottoposto la nostra popolazione ad una valutazione clinico-auxologica e laboratoristica, misurando i livelli di endocano, colesterolo totale, HDL-C, LDL-C, trigliceridi, glicemia, e insulina. I risultati ottenuti, confrontati con il gruppo controllo, hanno mostrato elevati livelli sierici di endocano nei bambini con BMI elevato (2.03 ± 1.55 vs 0.82 ± 0.34 ng/mL, $p < 0.001$), dimostrando l'esistenza di un trend positivo di correlazione tra endocano e BMI ($\rho = 0.356$, $p = 0,13$). E' stata riscontrata una forte correlazione tra i livelli sierici di endocano e i valori insulinemici a digiuno ($\rho = 0.474$, $p = 0,047$). Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra i valori di endocano ed il profilo lipidico (LDL-C $\rho = 0,306$ / $p = 0,218$; HDL $\rho = -0,119$ / $p = 0,684$; TG $\rho = -0,275$ / $p = 0,342$), né con i valori di glicemia a digiuno ($\rho = 0,024$, $p = 0,926$). Una correlazione è stata evidenziata con la steatosi epatica ($\rho = 0.514$, $p = 0,087$), sebbene non sia stata raggiunta una significatività statistica, data l'esiguità del campione esaminato (solo 12 bambini sono stati sottoposti ad esame ecografico).

Conclusioni : Sulla base delle nostre osservazioni possiamo ipotizzare che l'endocano rappresenti un valido marker laboratoristico nei bambini obesi, consentendo al clinico di stratificare la popolazione pediatrica in base al futuro rischio cardiovascolare in età adulta. Sarebbe infatti esistere una associazione tra il danno endoteliale e la resistenza all'insulina nei pazienti pediatrici obesi.

32 - CONFRONTO TRA ACIDO URICO E SINDROME METABOLICA IN RELAZIONE ALLA STEATOSI EPATICA IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON SOVRAPPESO/OBESITÀ

PROCOLO DI BONITO (1) - GIULIANA VALERIO (2) - MARIA ROSARIA LICENZIATI (3) - ANNA DI SESSA (4) - EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE (5) - MARCO GIORGIO BARONI (6) - CLAUDIO CHIESA (7) - LUCIA PACIFICO (8) - ANITA MORANDI (9) - CLAUDIO MAFFEIS (9) - MELANIA MANCO (10)

DIPARTIMENTO DI MEDICINA, OSPEDALE S.MARIA DELLE GRAZIE, POZZUOLI, POZZUOLI, ITALIA (1) - DIPARTIMENTO DI SCIENZE MOTORIE E DEL BENESSERE, UNIVERSITÀ PARTHENOPE, NAPOLI, ITALIA (2) - UISD CENTRO OBESITÀ E PATOLOGIE ENDOCRINE CORRELATE, AORN SANTOBONO-PAUSILIPON, NAPOLI, ITALIA (3) - DIPARTIMENTO DELLA DONNA E DEL BAMBINO, UNIVERSITÀ DELLA CAMPANIA, "L.VANVITELLI", NAPOLI, ITALIA (4) - DIPARTIMENTO DELLA DONNA E DEL BAMBINO, UNIVERSITÀ DELLA CAMPANIA, "L.VANVITELLI", NAPOLI, ITALIA (5) - DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITÀ PUBBLICA, SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE, UNIVERSITÀ DE L'AQUILA, L'AQUILA, ITALIA (6) - ISTITUTO DI FARMACOLOGIA TRASLAZIONALE, CENTRO NAZIONALE DELLE RICERCHE, ROMA, ITALIA (7) - DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA, POLICLINICO UMBERTO I, UNIVERSITÀ LA SAPIENZA, ROMA, ITALIA (8) - UOC PEDIATRIA B. CENTRO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA, AZIENDA OSPEDALIERA E UNIVERSITÀ DI VERONA, VERONA, ITALIA (9) - AREA DI RICERCA PER MALATTIE MULTIFATTORIALI, IRCCS, OSPEDALE BAMBINI GESÙ, ROMA, ITALIA (10)

Background: La fatty liver disease (FLD) è una condizione di frequente riscontro in bambini o adolescenti con sovrappeso/obesità (OW/OB). Precedenti studi hanno dimostrato un'associazione significativa della FLD sia alla sindrome metabolica (MetS) sia ad elevati livelli di acido urico (HUA). Peraltro molti obesi presentano la MetS, HUA o entrambi. Pertanto lo scopo dello studio è quello di confrontare la forza dell'associazione di HUA o MetS, sia come variabili categoriche che continue, rispetto alla FLD in bambini o adolescenti con OW/OB.

Metodi: Sono stati analizzati i dati 3104 soggetti con OW/OB (età 5-17 anni). La MetS è stata definita da ≥ 3 criteri tra: 1) elevata circonferenza vita; 2) alti trigliceridi; 3) basso HDL-Colesterolo; 4) glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL; 5) pressione arteriosa $\geq 95^{\circ}$ percentile nei bambini e $\geq 130/80$ mmHg negli adolescenti. Lo score continuo della MetS (cMetS score) è stato ottenuto dalla somma dei punteggi Z di ciascun componente della MetS. Lo score continuo dell'UA era ottenuto come Z score in base al sesso ed età nella popolazione studiata. Gli HUA sono stati definiti in base al 75° percentile per sesso nella popolazione studiata. La FLD è stata determinata mediante ecografia.

Resultati: Il campione è stato stratificato in 4 categorie: 1) no HUA, no MetS (categoria di riferimento); 2) MetS; 3) HUA; 4) HUA+MetS. La prevalenza della FLD aumentava nelle 4 categorie dal 29.9%, 44.0%, 52.2% al 67.1%, rispettivamente ($P < 0.0001$). Considerando le variabili continue, l'Odds ratio [(OR) 95% CI] per la FLD era 1.81 (1.64-1.98) per 1 unità SDS di aumento dell'UA e 1.13 (1.09-1.18) per 1 unità SDS di aumento del cMetS score. Considerando le variabili categoriche, l'ORs era 1.33 (1.06-1.68) per MetS, 3.19 (2.51-4.05) per HUA e 3.72 (2.65-5.21) per HUA+MetS, rispetto alla categoria di riferimento, indipendentemente dal BMI.

Conclusioni: In bambini o adolescenti con OW/OB, alti livelli di UA rappresentano un utile indicatore di rischio di FLD, di più semplice applicazione nella pratica clinica e più efficace della MetS espressa sia come variabile continua che categorica.

67 - Marker infiammatori nella severa obesità pediatrica

Emiliano Barbieri (1) - Marianna Amitrano (1) - Francesca Di Candia (1) - Noemi Pollola (1) - Alessia De Fortuna (1) - Enza Mozzillo (1) - Adriana Franzese (1)

Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (1)

OBIETTIVI: Valutare la presenza di markers infiammatori in bambini e adolescenti con severa obesità in associazione ad alterazioni gluco-metaboliche e lipidiche.

METODI: 14 pazienti (10 maschi, età media $12 \pm 3,3$ anni, peso $97,5 \pm 31,5$ kg, BMI z-score medio $3,78 \pm 0,58$), giunti per obesità severa nella nostra UOS di Diabetologia Pediatrica e Obesità, hanno eseguito un test orale di tolleranza al glucosio (OGTT). I pazienti venivano classificati come affetti da normale tolleranza glucidica (Normal Glucose Tolerance: NGT), alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glucose: IFG), intolleranza al glucosio (Impaired Glucose Tolerance: IGT) e diabete. Sono stati eseguiti profilo lipidico; HOMA-IR, indici di infiammazione: proteina C reattiva, fibrinogeno e ferritina; e l'ecografia addominale per eventuale presenza di NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease).

RISULTATI: l'HOMA-IR medio era $6,04 \pm 2,95$; 9/14 pazienti (64%) presentavano IFG, 1/14 (7%) IGT, 4/14 (28%) IFG + IGT. Di questi, 5/14 (35%) avevano picco di insulinemia ≥ 150 μ U/mL. All'ecografia addominale, 9/14 (64%) presentavano un quadro epatico compatibile con NAFLD di vario grado (lieve/moderato/severo). Nel 50% dei pazienti (7/14) si sono evidenziate alterazioni del profilo lipidico: aumento colesterolo LDL, trigliceridi, riduzione HDL; 5/14 (35%) presentavano alterazione del profilo lipidico e NAFLD. Inoltre, 9/14 (64%) presentavano l'elevazione dei livelli di uno o più marker infiammatori: 7 (50%) aumento di PCR; di questi, 4 (28%) anche incremento di PCR e fibrinogeno; 1 (7%) aumento del solo fibrinogeno e 1 (7%) aumento della sola ferritinemia. Nel gruppo di pazienti con NAFLD lo z-score BMI medio è risultato $+3,7$ versus $+3,9$ dell'altro gruppo.

CONCLUSIONI: L'obesità severa sembra associata all'aumento di almeno uno dei tre indici di infiammazione, senza chiara correlazione tra BMI Z-score né con dati metabolici dell'OGTT e/o del quadro lipidico. Studi su più ampie popolazioni di adolescenti sono necessari per chiarire questo dato.

116 - I bambini ed adolescenti con obesità e riferito russamento notturno mostrano un quadro più severo di OSAS rispetto ai controlli non obesi.

Giuseppina Deiana (1) - Giulio Maltoni (2) - Emanuela di Palmo (3) - Marcella Gallucci (3) - Chiara Pironi (3) - Giulio Di Donato (1) - Andrea Pession (3) - Alessandra Cassio (2)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (1) - Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, U.O. di Pediatria, IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (2) - U.O. di Pediatria, IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (3)

Introduzione ed obiettivi: I disturbi respiratori del sonno, come la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), mostrano una prevalenza maggiore nei bambini ed adolescenti obesi, con severità correlate al grado di eccesso ponderale. Questo è uno studio osservazionale per valutare parametri della pulsossimetria (PO) e polisonnografia notturna (PSG) in bambini obesi con russamento notturno (RN) confrontati con bambini non obesi affetti da OSAS (ipertrofia adenotonsillare, reflusso gastroesofageo, asma/rinite). Metodi: Pazienti di età 2-14 anni, con sospetta OSAS per riferito RN. Tutti sono stati sottoposti a PO e PSG, sono stati analizzati i parametri per apnee/ipopnee e qualità del sonno. I dati dei pazienti con obesità ($BMI > 95^{th}$ pc) sono stati confrontati con quelli di soggetti con OSAS non obesi. Risultati: 22 soggetti con obesità (63%M) e 45 soggetti senza obesità (73%M) sono stati arruolati. Età media 10.5 ± 2.8 anni e 4.8 ± 2.5 anni rispettivamente ($p < 0.0001$). Tutti i soggetti con obesità e RN sono risultati affetti da OSAS. Alla PO i bambini con obesità rispetto ai controlli presentavano basso ODI (Oxyhemoglobin Desaturation Index) ($p=0.02$) e basso indice MOS (McGill oximetry scoring system) ($p=0.002$). Alla PSG: i bambini con obesità mostravano un più elevato indice AHI (apnea/hypopnea index) ($p=0.03$), ma simile indice O-AHI (Obstructive apnea/hypopnea), confermando la compresenza di prolungate apnee di natura ostruttive periferica, ma anche di più severe apnee di origine centrale (alterazioni nel driver del respiro). Nessuna differenza per i parametri di qualità del sonno (Sleep Efficacy e % sonno REM), probabilmente dovuto al fatto che i controlli non obesi, di età decisamente più bassa, quindi più abitudinari, si sono dimostrati meno propensi all'addormentamento in un setting diverso da quello solito, come l'ospedale.

Conclusioni: 1) OSAS è una complicanza frequente e presente già in giovane età nei bambini con obesità e RN 2) Il quadro è generalmente più severo rispetto ai controlli non obesi 3) La PSG si conferma essere esame più sensibile della PO nelle riconoscere OSAS nel soggetto obeso. 4) Le tipologie di desaturazioni sono sia periferiche che centrali. 5) In un setting ospedaliero, non sono state registrate differenze in termini di qualità del sonno tra i due gruppi.

122 - Secrezione insulinica in bambini ed adolescenti obesi affetti da OSAS: studio pilota

Giuseppina Rosaria Umato (1) - Alfonso Galderisi (2) - Francesca Aiello (1) - Mariangela Martino (2) - Anna Di Sessa (1) - Pierluigi Marzuillo (1) - Emanuele Miraglia del Giudice (1)

Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (1) - Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italia (2)

Abstract

Obiettivi: negli adulti l'apnea ostruttiva del sonno (OSAS) è stata associata ad un aumentato rischio di diabete mellito di tipo 2. Diverse evidenze riportano l'insulino-resistenza come meccanismo cardine di tale associazione. In alcuni modelli animali è stata però osservata una compromissione della secrezione di insulina in presenza di OSAS. Lo scopo del nostro studio è di indagare la secrezione e la sensibilità dell'insulina in una coorte di bambini e adolescenti obesi con OSAS.

Metodi: l'omeostasi glicemica, la sensibilità all'insulina e la secrezione di insulina sono state indagate attraverso l'OGTT standard di 2 ore. Dall'OGTT sono stati calcolati gli indici di insulino-sensibilità (HOMA-IR, WBISI) e funzione pancreatica (IGI e DI). La presenza e gravità dell'OSAS sono state analizzate mediante poligrafia notturna. Un sottogruppo di pazienti è stato sottoposto a un test OGTT di 3 ore per meglio caratterizzare la secrezione insulinica mediante l'uso dell'oral minimal model.

Risultati: sono stati inclusi 77 bambini e adolescenti (11,3±2,9 anni, z-score BMI 3,53±0,76), tutti affetti da OSAS. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla gravità dell'OSAS (AHI<5/≥5). Il gruppo con OSAS moderata-grave ha mostrato una glicemia a 30 minuti più alta ($p<0,0001$) e un DI più basso ($p=0,003$). I principali indici respiratori erano significativamente correlati alla glicemia a 30 minuti dopo OGTT standard (AHI: $r=0,53, p<0,0001$, ODI: $r=0,36, p=0,007$ e desaturazione media: $r=0,28, p=0,04$) e DI (AHI: $r=-0,37, p=0,003$ e DI: $r=-0,29, p=0,03$). Dodici bambini e adolescenti sono stati sottoposti ad OGTT di 3 ore, 6 su 12 presentavano un'OSAS lieve. Il gruppo con OSAS lieve ha mostrato una secrezione dinamica di insulina significativamente più alta ($p=0,009$), mentre non sono state riscontrate differenze per la secrezione di insulina statica, la funzione totale delle cellule beta e le misure di sensibilità all'insulina. L'indice di gravità dell'OSA (AHI) era significativamente correlato alla fase di secrezione dinamica di insulina indipendentemente dallo z-score BMI. **Conclusioni:** l'OSAS potrebbe compromettere la funzione della beta-cellula pancreatica riducendo il pool di insulina prontamente rilasciabile in bambini e adolescenti obesi, in assenza di differenze nella sensibilità insulinica.

144 - VALUTAZIONE DELL'ASSETTO GLICOMETABOLICO IN BAMBINI E ADOLESCENTI SOVRAPPESO/OBESI

Alberto La Valle (1) - Gianluca Piccolo (1) - Claudia Campanello (1) - Giacomo Tantari (1) - Angela Pistorio (2) - Flavia Napoli (1) - Nicola Minuto (1) - Mohamad Maghnie (1) - Giuseppe d'Annunzio (1)

I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, I.G. Gaslini, Università degli studi di Genova, Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, Genova, Italia (1) - I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, I.G. Gaslini, Università degli studi di Genova, UOSD Epidemiologia e Biostatistica, Genova, Italia (2)

INTRODUZIONE: Il sovrappeso e l'obesità, associati a insulino-resistenza (IR) e Sindrome Metabolica, rappresentano la nuova pandemia globale nei paesi industrializzati e sono responsabili di disglucemia e comparsa precoce di Diabete Mellito tipo 2 (DM2). I marker biochimici di IR calcolati su glicemia e insulinemia a digiuno non rappresentano una metodica uniformemente validata, il clamp è procedura non eseguibile routinariamente, mentre il test da carico orale di glucosio (OGTT), eseguibile su larga scala, fornisce informazioni più complete. Inoltre la glicemia superiore a 155 mg/dl dopo 60' è fattore di rischio per lo sviluppo di DM 2 negli adolescenti obesi.

OBIETTIVI: Correlare i marker di IR ed i risultati dell'OGTT a tutti i tempi in bambini e adolescenti sovrappeso/obesi.

PAZIENTI E METODI: Abbiamo valutato retrospettivamente l'OGTT misurando glicemia e insulinemia in 236 pazienti (M 107) sovrappeso/obesi, con centile mediano di BMI 99.6, età mediana 13.2 anni (10.8-15.5-1'-3'q). I risultati dell'OGTT (glicemia e sommatoria dell'insulinemia) sono stati confrontati con HOMA-IR, QUICKI, Glucose/Insulin ratio (GIR), Insulinogenic Index (IG) e il rapporto Trigliceridi/HDL (TG/HDL).

RISULTATI:

Abbiamo osservato correlazione significativa tra HbA1c \geq 5.7% e glicemia a 60' \geq 155 mg/dl (p=0.011). La somma dell'insulinemia di 300-535-990-1284 microU/ml è risultata predittiva di prediabete con specificità del 19.6%-55.7%-90%-94.9%, rispettivamente. L'AUC-ROC dell'insulinemia è risultata migliore predittore di prediabete rispetto all'HOMA-IR (0.75 vs 0.59). Abbiamo osservato una correlazione negativa tra insulinemia totale e GIR (r=-0.65), una correlazione positiva tra insulina totale, HOMA-IR z-score, HOMA-IR (r=+0.61;+0.64) e Insulinogenic index (r=+0.59). Nel modello di regressione multipla la somma dell'insulinemia \geq 535 microU/ml è risultata significativamente associata al rischio di pre-diabete (OR=7.05; 95% CI: 3.43-14.47; P< 0.0001). HOMA-IR non è risultato statisticamente correlato con il rischio di prediabete.

CONCLUSIONI:

In nostri dati su una casistica ampia di bambini e adolescenti sovrappeso/obesi hanno dimostrato la necessità di valutare l'intero l'OGTT per definire il rischio glicometabolico. In particolare la glicemia >155 mg/dl dopo 60' ha un importante valore predittivo, anche in assenza di alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza dopo 120'. Analogamente la determinazione dell'insulinemia in tutti i tempi fornisce maggiori informazioni rispetto agli indici di IR basali.

148 - Livelli circolanti di DLK1 in adolescenti obese e correlazione con il metabolismo glucidico

anna grandone (1) - stefania palumbo (1) - giuseppina rosaria umano (1) - grazia cirillo (1) - emanuele miraglia del giudice (1)

Università degli studi della Campania Vanvitelli, Dipartimento della Donna , del Bambino, di Chirurgia generale e specialistica, napoli, Italia (1)

OBIETTIVI

DLK1 è un gene sottoposto ad imprinting materno situato nella regione 14q32.2 all'interno di un locus associato alla sindrome di Temple, causata principalmente da disomia uniparentale materna caratterizzata da bassa statura, obesità , insulino-resistenza e pubertà anticipata. Inoltre mutazioni del gene DLK1 sono state descritte come causa di pubertà precoce associata a obesità e sindrome metabolica. In queste situazioni i livelli sierici della proteina sono indosabili.

Numerosi studi nell'uomo hanno evidenziato un ruolo di DLK1 nella regolazione della massa grassa e nell'omeostasi glucidica indicando quindi un coinvolgimento nel controllo dei processi metabolici.

Lo scopo del nostro studio è stato misurare i livelli circolanti della proteina DLK1 in adolescenti obese e controlli sani di pari età e stadio puberale per verificarne la correlazione con parametri clinici e biochimici.

METODI

Sono state arruolate 65 pazienti obese (età media:12.1±1.5; BMI z-score:2.8±0.7) e 19 pazienti controllo (età media:12.3±2.5 BMI z-score:-0.3±1.2). Le pazienti sono state caratterizzate in base a parametri clinici, biochimici auxologici. In entrambi i gruppi sono stati dosati i livelli plasmatici di DLK1 per individuare possibili correlazioni tra BMI, HOMA-IR, trigliceridi, glucosio ed insulina.

RISULTATI

I risultati ottenuti dal dosaggio sierico della proteina circolante hanno rivelato livelli più bassi nel gruppo di soggetti obese con una mediana di 3,36 ng/ml (IQR 3,10) rispetto al gruppo di pazienti sane con mediana di 4,58 ng/ml (IQR 1,88) p:0.01 È stata inoltre evidenziata una correlazione negativa tra i livelli di DLK1 e HOMA-IR (r:-0.28; p: 0.03) mentre una correlazione diretta è stata riscontrata con l'indice di sensibilità all'insulina (WBISI) (r:0.28 ; p:0.03).

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha riportato livelli sierici di DLK1 più bassi in soggetti obesi suggerendo un suo ruolo nella regolazione della massa corporea anche in assenza di difetti genetici. Inoltre la correlazione con gli indici di insulino-resistenza, indicano DLK1 come un possibile marker di alterazioni metaboliche nei pazienti obesi. Nuovi studi saranno necessari per chiarire ancor meglio il ruolo di questo peptide nell'adipogenesi, nel browning e nella secrezione insulinica.

164 - ACCURATEZZA DI DIFFERENTI PARAMETRI DELL'OMEOSTASI GLUCIDICA NELLA DIAGNOSI DELLA SINDROME METABOLICA IN SOGGETTI CON SINDROME DI PRADER-WILLI

Graziano Grugni (1) - Antonio Fanolla (2) - Fiorenzo Lupi (3) - Silvia Longhi (4) - Antonella Saezza (1) - Alessandro Sartorio (1) - Giorgio Radetti (5)

Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Divisione di Auxologia, Verbania, Italia (1) - Provincia autonoma di Bolzano, Osservatorio per la Salute, Bolzano, Italia (2) - Ospedale Regionale di Bolzano, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Bolzano, Italia (3) - Ospedale Regionale di Bolzano, Dipartimento di Pediatria, Bolzano, Italia (4) - Clinica Santa Maria, Ambulatorio di endocrinologica pediatrica, Bolzano, Italia (5)

OBIETTIVO: L'insulino-resistenza gioca un ruolo fondamentale nell'insorgenza della sindrome metabolica (MetS). Scopo dello studio è stato quello di valutare l'accuratezza di diversi indici dell'omeostasi glucidica nella diagnostica della MetS in un gruppo di giovani adulti con sindrome di Prader-Willi (PWS), nota per essere caratterizzata da una minore insulino-resistenza rispetto all'obesità essenziale.

PAZIENTI E METODI: 102 PWS [78 del 15/24 UPD15, 53 femmine, età 26.9 ± 7.6 anni (media \pm DS), BMI 35.7 ± 10.7] sono stati sottoposti ad un OGTT standard. Per ciascuno sono stati rilevati: glicemia dopo 60' >155 mg/dl; glicemia dopo 120' compresa tra 140 e 199 mg/dl; insulinogenic index (IGI = Δ insulina₀₋₃₀/ Δ glicemia₀₋₃₀, marker della capacità secretoria della β -cellula); oral disposition index (ODI = $\text{HOMA-S} \times \text{IGI}$, marker della capacità secretoria della β -cellula di adattarsi alla resistenza insulinica periferica); resistenza insulinica valutata ai tempi 0', 60' e 120' mediante l'homeostasis model assessment ($\text{HOMA-IR} = [(\text{insulina (mIU/L)} \times \text{glicemia (mg/dl)}) / 405]$). La MetS è stata definita dalla presenza di almeno tre dei seguenti cinque parametri: obesità centrale, ipertensione sistolo/diastolica, ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL ed alterato metabolismo glucidico. Per ogni indice è stata calcolata la sensibilità, la specificità, il potere predittivo positivo e negativo in corrispondenza del valore massimo dell'indice di Youden. L'accuratezza diagnostica nella diagnosi di MetS è stata valutata calcolando l'area sotto la curva ROC. Sono state infine determinate per ogni indice le variazioni della soglia diagnostica per età.

RESULTATI: Sebbene alcune differenze significative tra i diversi indici siano state osservate nella sensibilità (HOMA-IR 60' 72.4% vs ODI 53.6%; $p < 0.05$) e nella specificità (HOMA-IR 60' 50.7% vs ODI 70.8%, $p < 0.05$; HOMA-IR 120' 78.1% vs HOMA-IR 60' 50.7%, $p < 0.05$; HOMA-IR 120' 78.1% vs IGI 61.1%, $p < 0.05$), nessuno di essi è risultato più accurato degli altri nel diagnosticare la MetS. Inoltre il valore diagnostico di ogni indice variava in funzione dell'età.

CONCLUSIONI: La stessa accuratezza nel diagnosticare la MetS di tutti gli indici dell'omeostasi glucidica presi in considerazione, suggerisce di utilizzare a tale scopo l'HOMA-IR (applicando l'opportuno valore soglia per età), semplice da calcolare e che non richiede l'esecuzione dell'OGTT, spesso stressante per il paziente per le difficoltà di reperire venoso e la necessità di mantenere a lungo l'immobilità in presenza di turbe comportamentali.

170 - Ruolo della steatosi epatica e dei suoi polimorfismi di rischio sulla funzionalità tiroidea in bambini ed adolescenti con obesità

ANNA DI SESSA (1) - NICOLETTA CEMBALO SAMBIASE SANSEVERINO (1) - ROSSELLA FRANCESCA DE SIMONE (1) - GIUSEPPINA ROSARIA UMANO (1) - CATERINA VITULANO (1) - GRAZIA CIRILLO (1) - STEFANO GUARINO (1) - PIERLUIGI MARZUILLO (1) - EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE (1)
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI", DIP. DELLA DONNA, DEL BAMBINO E DI CHIRURGIA GENERALE E SPECIALISTICA, NAPOLI, Italia (1)

Obiettivi: Valutare l'influenza della fatty liver disease (FLD) e il potenziale ruolo dei suoi maggiori polimorfismi di rischio sulla funzionalità tiroidea nei bambini ed adolescenti con obesità (OB).

Metodi: Sono stati sottoposti a valutazione clinica e biochimica 2275 bambini ed adolescenti (età media 10.57 ± 2.97 anni) con OB e funzionalità tiroidea regolare. La FLD è stata valutata mediante ecografia epatica. Un sottogruppo di 1038 pazienti è stato altresì genotipizzato per i due principali polimorfismi di rischio per la FLD, ossia le varianti I148M del gene PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) e E167K del gene TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2).

Risultati: Suddividendo la popolazione in base alla presenza di FLD, il gruppo di pazienti con FLD ($n=1137$) ha mostrato livelli di TSH più elevati rispetto al gruppo senza FLD (3.04 ± 1.57 vs. 2.80 ± 1.34 $\mu\text{UI/ml}$, $p < 0.0001$). I pazienti con FLD carriers dell'allele 167K del gene TM6SF2 hanno mostrato livelli significativamente ridotti di TSH rispetto ai noncarriers (2.61 ± 1.51 vs. 3.24 ± 1.36 , $p=0.003$), mentre non si è osservata alcuna differenza nei livelli di TSH nei pazienti con FLD portatori dell'allele 148M del gene PNPLA3 ($p=0.73$). I pazienti portatori dell'allele 167K del gene TM6SF2 hanno altresì mostrato valori di TSH più bassi rispetto ai noncarriers (2.60 ± 1.41 vs. 3.04 ± 1.39 $\mu\text{UI/ml}$, $p=0.04$) anche nell'ambito della popolazione generale dello studio, indipendentemente dalla FLD. Un modello lineare generalizzato (GLM) per la varianza del TSH (incluso sesso, durata dell'obesità, i genotipi di PNPLA3 e TM6SF2, Z-score BMI, HOMA-IR, LDL e trigliceridi quali potenziali fattori confondenti) ha confermato un'associazione significativa ed inversa del TSH coi genotipi di TM6SF2 solo nel gruppo dei pazienti con FLD. ($p=0.001$).

Conclusioni: La FLD influenza negativamente la funzionalità tiroidea nei bambini con OB. Nell'ambito dei polimorfismi di rischio della FLD, è stato dimostrato per la prima volta nella popolazione pediatrica con OB un ruolo protettivo del gene TM6SF2 sulla funzionalità tiroidea, mentre nessun effetto in tale contesto è stato evidenziato per il gene PNPLA3. L'effetto di TM6SF2 sulla funzionalità tiroidea va ad aggiungersi a quello già noto sull'assetto lipidico, enfatizzando così il ruolo protettivo di tale gene in un contesto di rischio cardiovascolare più ampio.

171 - Valutazione della fibrosi epatica tra bambini ed adolescenti con obesità e con diabete mellito di tipo 1

Alice Marzatico (1) - Stefano Zucchini (2) - Amanda Vestito (3) - Vanessa Alemanni (3) - Giulio Maltoni (2) - Krisztina Spada (2) - Francesca Levi della Vida (1) - Alessandra Cassio (2)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (1) - IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, U.O. Pediatria, Osp. S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia (2) - IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, U.O. Gastroenterologia, Osp. S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italia (3)

Obiettivi: Valutare la presenza di fibrosi epatica in due popolazioni di bambini ed adolescenti affetti da obesità o da diabete mellito di tipo 1 (DM1) utilizzando l'elastografia transiente (FibroScan®), metodica dimostratasi efficace negli adulti, ma con ancora pochi studi sulla popolazione pediatrica. . Metodi: 40 soggetti con obesità e 20 con DM1 di età 6-17,9 anni sono stati sottoposti ad ecografia epatica ed elastografia con FibroScan per stabilire il grado di fibrosi epatica: F0-F1 (assenza di fibrosi/fibrosi lieve) per valori 2-7 kPa, F2 (fibrosi moderata) per valori 7-10 kPa, F3 (fibrosi severa) per valori 10-14 kPa e F4 (fibrosi avanzata/cirrosi) se >14k. Sono stati raccolti BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa (PA), fase puberale. Entro 2 mesi dall'esame, sono stati eseguiti esami ematici (i soggetti con obesità hanno eseguito anche un carico orale di glucosio). Risultati: 35% dei soggetti obesi presentava steatosi epatica (1 solo soggetto con DM1, sovrappeso, $p < 0,01$). Valori medi al Fibroscan $5,4 \pm 1,1$ kPa nei soggetti obesi e $4,4 \pm 1,0$ kPa nel gruppo DM1 ($p = 0,008$). 3 soggetti con obesità severa (9%) presentavano già un quadro di fibrosi moderata. Rispetto ai soggetti con DM1, il gruppo con obesità ha presentato valori più elevati per circonferenza vita ($p = 0,0001$), rapporto vita-altezza ($p = 0,0001$), trigliceridi ($p = 0,004$), PA sistolica ($p = 0,035$). Il colesterolo HDL è risultato più basso nel gruppo con obesità ($p = 0,0001$). E' stata riscontrata una correlazione positiva tra valori al Fibroscan e BMI-SDS ($p = 0,012$), e bassi livelli di colesterolo HDL ($p = 0,014$) prendendo in esame tutti i partecipanti allo studio, con e PA diastolica ($p = 0,028$) ed insulinoresistenza (HOMA-IR) per il solo gruppo con obesità. . Nessuna correlazione con la severità dell'insulino-resistenza. Nel gruppo DM1 nessuna correlazione è stata trovata con il controllo metabolico, ma solo con la durata di malattia ($p = 0,034$). Conclusioni: Seppure il FibroScan abbia rilevato valori mediamente nel range di normalità secondo i parametri per l'adulto, il gruppo con obesità ha mostrato comunque valori significativamente più elevati rispetto al gruppo con DM1. 3 soggetti con obesità hanno presentato un grado di fibrosi epatica già francamente patologico. Nei i soggetti obesi, il BMI SDS e i bassi livelli di colesterolo HDL sembrano correlare maggiormente con il grado di fibrosi.

204 - Insulinemia, resistenza all'insulina e volume testicolare in bambini e adolescenti obesi

TIZIANA TIMPANARO (1) - Rossella Cannarella (2) - MARIANNA STRAZZIERI (1) - MATTIA COMELLA (1) - ALICE ANZALONE (1) - VALERIA PANEBIANCO (1) - MANEULA CARUSO (1)

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA, POLICLINICO DI CATANIA CRR DIABETOLOGIA PEDIATRICA, CATANIA, Italia (1) - AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA, POLICLINICO DI CATANIA ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, CATANIA, Italia (2)

BACKGROUND. La salute riproduttiva maschile è attualmente un argomento di rilevante interesse per la comunità scientifica, per le sue implicazioni sociali e costi per i servizi sanitari. Il volume testicolare è un importante marker di fertilità, direttamente correlate alla conta spermatica e in Italia il 23% dei giovani adulti presenta ipotrofia testicolare. Non ci sono ad oggi cause documentate della riduzione della fertilità maschile osservata negli ultimi decenni. La prevalenza dell'obesità infantile è parallelamente aumentata e un possibile effetto negativo delle alterazioni del metabolismo associate all'obesità è stato ipotizzato.

OBIETTIVO. Valutare l'impatto di BMI, insulinemia e insulina resistenza sul volume testicolare (VT) in bambini e adolescenti obesi.

METODI. Sono state retrospettivamente analizzate le cartelle di bambini e adolescenti seguiti presso il Centro di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica dell'AOU Policlinico di Catania. Sono stati raccolti dati di 116 soggetti di età compresa tra 3 e 17 anni, relativi a TV, BMI, insulinemia e HOMA-index. Sono stati considerati criteri di esclusione: assunzione di farmaci drug(s), e fattori potenzialmente responsabili di ridotto VT (ipopituitarismo, varicocele, storia di criptorchidismo, trauma scrotale, torsione testicolare, etc.). L' HOMA-index è stato calcolato con la formula: [glicemia (mg/dl) * insulinemia (μ IU/ml)]/405. Il VT è stato misurato mediante orchidometro di Prader. I pazienti sono stati suddivisi in gruppi per età (3-5, 7-9, 10-12,13-15,15-17. La distribuzione dei dati è stata analizzata con il test di Shapiro-Wilk. Abbiamo confrontato per ogni gruppo di età il VT in base ai valori di insulinemia (con o senza ≥ 20 μ IU/ml) e dell'IR (Homa-index > 2.5). La differenza è stata valutata usando l'ANOVA a due vie con livello di significatività per $p < 0.05$.

RISULTATI. L'analisi ha evidenziato un trend verso VT inferiore nei soggetti di età 13-15 con iperinsulinemia (5.6 ± 1.2 vs. 10.4 ± 1.0 ml; n.x vs n.x) e con IR (7.3 ± 0.9 vs 10.5 ± 1.3 ; n.11 vs n.6).La significatività statistica non è stata raggiunta presumibilmente a causa dell'insufficiente numerosità.

CONCLUSION. Questi dati preliminari suggeriscono una possibile correlazione tra VT, insulinemia e IR in soggetti obesi in età puberale e potrebbero se confermati dall'ampliamento della casistica contribuire alla comprensione dell'elevata prevalenza di ipotrofia testicolare nei giovani adulti

232 - Obesità e salute orale in età evolutiva: indagine clinico-statistica.

Andrea Tomaselli (1) - Bianca Rocca (1) - Eleonora Chiarle (1) - Milena Carmen Raffa (1) - Giulia Minelli (1) - Eleonora Miglio (1) - Simonetta Bellone (1) - Silvia Parlamento (1) - Roberta Ricotti (1) - Mario Migliario (2) - Ivana Rabbone (1) - Antonella Petri (1)

Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (1) - SCU Odontoiatria, Dipartimento di Scienze Mediche, Novara, Italia (2)

Obiettivo: l'obesità è una patologia con ripercussioni sull'omeostasi dell'intero organismo. Obiettivo di questo studio è la valutazione degli effetti dell'eccesso ponderale sullo stato di salute parodontale, sulla permuta dentale precoce e sulla comparsa di lesioni cariose.

Metodi: Nello studio sono stati inclusi soggetti di età compresa tra i 10 e i 18 anni suddivisi in base al BMI in Gruppo Studio (sovrappeso/obesi) e Gruppo Controllo (normopeso). I partecipanti sono stati sottoposti ad una visita odontostomatologica con utilizzo di specchietto, specillo, sonda WHO. Per ciascun soggetto sono stati raccolti dati relativi a formula dentaria e indici dento-parodontali. L'eruzione degli elementi dentali, infine, è stata valutata considerando l'elemento presente se ogni sua parte è visibile.

Risultati: il campione totale è di 100 pazienti, età media 13.33: 59 del Gruppo Studio (BMI medio 29.05 Kg/m²) e 41 del Gruppo Controllo (BMI medio 18.26 Kg/m²), senza differenza di età media ($p=0.4955$).

Dall'analisi dei dati è emerso un maggior numero di denti decidui cariati ($p=0.024$), di denti permanenti cariati ($p=0.002$) e di denti otturati ($p=0.006$) nel Gruppo Studio, mentre vi è un maggior numero di denti permanenti con sigilli ($p=0.007$) nel Gruppo Controllo.

I dati relativi all'indice di placca (PI) hanno evidenziato un livello di igiene orale peggiore nel Gruppo Studio ($p=0.000$), dato confermato dal rilevamento dell'indice di placca (PCR) che ha mostrato un maggior numero di siti iuxta-gengivali con placca nel Gruppo Studio (media $42.04\% \pm 0.18$) rispetto al Gruppo Controllo (media $21.80\% \pm 0.14$) ($p=0.000$).

Il rilevamento dell'indice gengivale (GI) ha evidenziato un maggior livello di infiammazione gengivale ($p=0.001$) e, al sondaggio, un maggior numero di siti iuxta-gengivali con sanguinamento secondo l'indice di sanguinamento gengivale (GBI) ($p=0.0034$) nel Gruppo Studio.

Conclusioni: i bambini obesi/sovrappeso hanno mostrato maggior frequenza di problematiche odontoiatriche, che si ipotizza possano essere in parte spiegate dall'infiammazione a livello sistemico. Un ruolo favorente è probabilmente da imputare alle differenti condizioni socioeconomiche tra i due gruppi, che influenzano il grado di attenzione alle cure dentali.

246 - Associazione tra uricemia e fattori di rischio cardiometabolico in bambini e adolescenti con sovrappeso e obesità: dati preliminari.

Maria Antonietta Catania (1) - Rosalia Roppolo (2) - Rossella Vinciguerra (2) - Flavia Mulè (3) - Giorgia Collodoro (1) - Danilo Malizia (1) - Barbara Gramaglia (1) - Francesca Cardella (2)

Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, Palermo, Italia (1) - ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli, Ospedale "G. Di Cristina" CRR Diabetologia Pediatrica, Palermo, Italia (2) - ASP Agrigento, Pediatra di Libera Scelta, Agrigento, Italia (3)

Obiettivi: Valutare, in bambini e adolescenti con sovrappeso e obesità, l'associazione tra livelli di uricemia e markers antropometrici, clinici e biochimici di rischio cardiometabolico.

Metodi: Studio osservazionale trasversale condotto su 79 soggetti (39 M) con sovrappeso o obesità, di età <18 anni, senza obesità secondaria e/o malattie croniche. Sono stati valutati i seguenti parametri antropometrici, clinici e biochimici: peso, altezza, BMI, (secondo le curve WHO), rapporto circonferenza vita/altezza, valori pressori, stadio puberale, uricemia, colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi, glicemia, insulinemia, HOMA-IR. Sono stati calcolati i percentili di uricemia e di HOMA-IR in base ai centili di riferimento italiani. L'analisi statistica è stata effettuata mediante software SPSS. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati: I soggetti presentavano un'età media \pm DS di $12,0 \pm 2,6$ anni. L'intera popolazione è stata suddivisa in due gruppi sulla base del valore di uricemia corrispondente al 75°C : 24 soggetti (31%) avevano iperuricemia (uricemia $>75^{\circ}\text{C}$) e 55 (31%) presentavano valori di uricemia $< 75^{\circ}\text{C}$. Non è stata osservata alcuna differenza, statisticamente significativa, tra i due gruppi relativamente ad età, sesso, stadio puberale, BMI e valori pressori. I soggetti con uricemia $>75^{\circ}\text{C}$, presentavano valori significativamente più elevati del rapporto circonferenza vita/altezza ($p=0,04$) e tali valori correlavano positivamente, in modo fortemente significativo, con quelli di uricemia ($p=0,01$). Dall'analisi statistica dei dati biochimici, nel confronto tra i due gruppi di soggetti, non sono emerse differenze significative relativamente ai valori di colesterolo, LDL, HDL, glicemia, insulinemia. I livelli di uricemia $> 75^{\circ}\text{C}$ erano associati significativamente ($p=0,001$) a livelli più elevati di trigliceridi (valore medio trigliceridi $153,4$ mg/dl vs $105,1$ mg/dl) e a valori di HOMA-IR $> 75^{\circ}\text{C}$ ($p=0,04$).

Conclusioni: I dati preliminari del nostro studio, seppur limitati dalla ridotta numerosità della popolazione studiata, confermano la stretta associazione, ampiamente riportata in letteratura, tra iperuricemia e fattori di rischio cardiometabolico in bambini e adolescenti con sovrappeso e obesità, imponendo la necessità di considerare l'iperuricemia un markers di insulinoresistenza e un target del trattamento nutrizionale dato l'evidente coinvolgimento dei fattori dietetici che la possono determinare.

259 - L'obesità nel bambino e adolescente con acondroplasia: un problema di salute ingravescente.

Daniela Fava (1) - Alessia Angelelli (2) - Alessio Conte (2) - Daniele Caratozzolo (2) - Elena De Rose (2) - Agnese Repetto (2) - Andrea Calandrino (2) - Flavia Napoli (3) - Giuseppa Patti (2) - Anna Elsa Maria Allegri (3) - Natascia Di Iorgi (2) - Mohamad Maghnie (2)

1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, Italia (1) - 1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), 2. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (2) - 2. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Genova, Italia (3)

OBIETTIVI: L'acondroplasia è la principale displasia scheletrica; si associa a multiple comorbidità, esacerbate dall'obesità. Lo studio descrive le variazioni del BMI in un'ampia coorte di pazienti acondroplasici, per fasce di età e applicazione di diverse curve standardizzate per patologia.

METODI: sono stati raccolti dati clinici [BMI secondo Hoover-Fong-HF-2008 (U.S.A.) e per Merker-M-2018 (Europa), indice peso/altezza-P/A, decompressione cervico-midollare-DCM (n=59,30F, 29M), allungamento (n=8)] di 103 pazienti (51F,52M) tra 0-18 anni considerando le fasce: 0-1.99 (n valutazioni=108), 2-4.99 (n=181), 5-9.99 (n=293), 10-18 anni (n=131).

RISULTATI: Sono state analizzate 713 valutazioni (F 341-48%, M 372-52%), 584 nei prepuberi (81,9%; F 285, M 299), 129 nei puberi (18.1%; F 56, M 73), media di $5,2 \pm 3,7$ /paziente.

In base HF-2008, il BMI è $< 5^{\circ}p$ nel 14,5% delle valutazioni, tra $5^{\circ}-50^{\circ}p$ nel 45,5%, tra $50^{\circ}-95^{\circ}p$ nel 27,7% e $> 95^{\circ}p$ nel 12,4%. Un BMI $> 95^{\circ}p$ si rileva nell'1,9% < 2 anni (1/103 pazienti, F), 3,9% tra 2-4,99 anni (5/103 pazienti, 3F, 2M), 14,3% tra 5-9,99 anni (18/103, pari al 17,5% dei soggetti obesi; 10F, 8M) e nel 28,4% tra 10-18 anni (11/103; 7F, 4M). Similmente, in base a M-2018, il BMI è maggiore nei puberi rispetto agli impuberi ($0,37 \pm 1,6$ vs $-0,22 \pm 1,3$ SDS, $p < 0,01$) e aumenta nelle fasce 5-9,99 ($0,17 \pm 1,3$ SDS) e 10-18 ($0,22 \pm 1,7$ SDS) rispetto a < 2 ($-0,6 \pm 1,1$ SDS) e 2-4,99 anni ($-0,5 \pm 1,1$ SDS) [$p < 0,0001$]. Un BMI > 1.65 SDS si rileva nel 1,9% delle valutazioni < 2 anni (=1/103 pazienti), 3,9% tra 2-4,99 anni (=5/103), 14,3% tra 5-9,99 anni (=14/103) e nel 3,9% tra 10-18 anni (5/103).

Le F confermano un BMI maggiore rispetto ai M in tutte le fasce d'età ($p < 0,0001$), soprattutto dai 5-10 anni, sia per le curve HF-2008 che per M-2018. Complessivamente HF-2008 identifica obesità nel 25,2% dei pazienti (24/103), M-2018 nel 17,5% con BMI ≥ 1.65 SDS (18/103) e nel 12,6% con BMI ≥ 2 SDS (13/103). L'indice P/A conferma un aumento per fasce di età ($p < 0,0001$), ma non capta differenza tra generi.

Soggetti sottoposti a DCM sono più magri rispetto ai non sottoposti a DCM ($p < 0,01$), mentre l'allungamento non influenza il BMI.

CONCLUSIONI: L'applicazione di 2 curve per l'acondroplasia identifica obesità tra il 12,6 e il 25,2% della coorte, in particolare dai 5 anni, e nelle femmine rispetto ai maschi; HF-2008 sovrastima l'obesità nelle fasce di età maggiori.

OBESITA' – GENETICA

4 - Una nuova variante in omozigosi nel gene del recettore della leptina (LEPR) in due sorelle con obesità grave a insorgenza precoce

Silvia Molinari (1) - Giovanni Ceccarini (2) - Alice Spano (1) - Silvia Maitz (1) - Ferruccio Santini (2) - Alessandro Cattoni (1)

Università degli studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Pediatric department, Monza, Italia (1) - Obesity and Lipodystrophy Center at the Endocrinology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia (2)

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia

M., una ragazza di 14 anni, viene condotta presso il nostro ambulatorio di endocrinologia pediatrica per una storia di persistente e grave obesità a esordio precoce (EOO). I suoi genitori sono primi cugini di origine Marocchina con un BMI rispettivamente di 25.7 e 25.4 Kg/m². M. ha due fratelli in buona salute normopeso e una sorella di 8 anni con EOO.

Alla nascita, M. pesava 3 kg (-0.71 SDS, Bertino). Dopo il primo mese di vita, divenne progressivamente iperfagica e sviluppò una grave obesità, con una crescita staturale regolare e adeguata per età. Nonostante i provvedimenti dietetici e di stile di vita, il suo BMI incrementò da 36.4 Kg/m² (+2.97 SDS-Cacciari) all'età di 3 anni a 60.86 Kg/m² (+4.18 SDS) a 14 anni. Di conseguenza, M. manifestò precocemente alcune complicanze dell'obesità, quali alterata tolleranza glucidica, steatosi epatica, sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

Ipotesi diagnostiche

Ipotiroidismo, ipercortisolismo, sindrome di Prader Willi (PWS), obesità monogenica, obesità essenziale

Indagini di I e II livello, diagnosi e terapia

Esami endocrinologici e genetici basali hanno escluso ipotiroidismo, ipercortisolismo e la PWS.

L'estrema gravità e l'esordio precoce dell'obesità sia nella paziente che nella sorella, la consanguineità dei genitori, la distribuzione disomogenea dell'obesità tra i familiari di M. e l'assenza di caratteristiche sindromiche ci hanno condotto a eseguire un'analisi genetica con next generation sequencing.

L'indagine ha mostrato la presenza della variante c.1603+3A>T in omozigosi nel gene LEPR in entrambe le sorelle. I genitori sono portatori della variante in eterozigosi, i fratelli non presentano tale variante. Il Sistema leptina-melanocortina riveste un ruolo chiave nel controllare l'omeostasi energetica, il senso di sazietà e il peso corporeo. Forme di obesità monogenica da mutazioni nel gene del LEPR a trasmissione autosomica recessiva sono state descritte per la prima volta circa 2 decenni fa. Il pattern di ereditarietà e l'associazione genotipo-fenotipo in entrambe le sorelle supporta l'ipotesi di un ruolo patogenetico della nuova variante identificata.

Le sorelle sono state arruolate in un trial clinico di trattamento con agonisti del recettore della melanocortina-4, riportati come promettenti per il controllo del peso nel deficit di LEPR.

66 - Pattern elettroencefalografico in pazienti con sindrome di Prader Willi

Maurizio Elia (1) - Irene Rutigliano (2) - Michele Sacco (2) - Simona F. Madeo (3) - Malgorzata Wasniewska (4) - Alessandra Li Pomi (4) - Giuliana Trifirò (5) - Paolo Di Bella (6) - Silvana De Lucia (7) - Luigi Vetri (1) - Lorenzo Iughetti (3) - Maurizio Delvecchio (8)

IRCCS Oasi Maria SS, UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, Troina, Italia (1) - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, UOC Pediatria, San Giovanni Rotondo, Italia (2) - Università di Modena e Reggio Emilia, UOC Pediatria, Modena, Italia (3) - Università degli Studi di Messina, UOC Pediatria, Messina, Italia (4) - Centro di Malattie Genetiche e Cardiovascolari, IRCCS Policlinico San Donato, Milano, Italia (5) - Università degli Studi di Messina, UO di Neuropsichiatria Infantile, Messina, Italia (6) - Trousseau Hospital, I-Motion - Pediatric Clinical Trials Department, Parigi, Francia (7) - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, UOC Malattie Metaboliche, Bari, Italia (8)

Obiettivo: valutare se i pazienti con sindrome di Prader Willi (PWS) presentino un pattern EEG tipico, associabile a qualche variabile clinica, neuroradiologica o laboratoristica.

Metodi: 74 pazienti con PWS, età media 11.5 anni (range 0.1-33 anni), 39 maschi e 35 femmine; 32 pazienti presentavano delezione dell'allele paterno 15q11-q13, 38 presentavano disomia uniparentale e 4 presentavano difetto del centro dell'imprinting. Solo 4 pazienti presentavano storia di epilessia (comparsa tra 1.3 e 7 anni) ed 1 di convulsioni febbrili.

Risultati: sono stati registrati 119 tracciati EEG, 92 in veglia e 106 in sonno (età al primo EEG 7.7 anni, età all'ultimo EEG 10.6 anni). In tutti i tracciati EEG, l'attività di fondo è risultata normale. In 19 pazienti (25.7%, età 0.1-29.3 anni) sono state riscontrate anomalie elettroencefalografiche di vario tipo. Il tracciato EEG a fine follow-up si è normalizzato in 5 di questi 19 pazienti. 39 pazienti avevano eseguito una risonanza encefalo, con malformazioni cerebrali minori in 23 di essi (59%).

Non sono state riscontrate differenze nella prevalenza di anomalie EEG per quanto riguarda età ($p=0.86$), disturbi del comportamento ($p=0.93$), genotipo ($p=0.66$) e anomalie neuroradiologiche ($p=0.77$). L'analisi di regressione ha confermato che le anomalie EEG non erano associate ad alcun parametro considerato.

Discussione: molte patologie cromosomiche si associano a caratteristiche EEG peculiari. Dati sulla PWS, indicano che il 4-26% di questi pazienti soffre di epilessia, con insorgenza entro i 2 anni di vita, mentre il 6.4-39.2% presenta convulsioni febbrili. Non sembrerebbe esistere un pattern EEG tipico della PWS. I nostri dati confermano che circa un quarto dei pazienti PWS presenta anomalie EEG, che possono però normalizzarsi negli anni. Non esiste un'attività EEG di fondo tipica della PWS. Oltre la metà dei casi presenta malformazioni cerebrali minori. I pazienti con alterazioni EEG non differiscono da quelli senza alterazioni dal punto di vista clinico, genetico e neuroradiologico. Un eventuale ampliamento della casistica potrebbe fornire ulteriori informazioni sull'argomento oggetto di questa ricerca, sebbene riteniamo che alla luce dei dati presenti in letteratura, i dati di questo lavoro siano abbastanza conclusivi.

70 - Sindrome di Prader-Willi e Diabete tipo 2 ad esito infausto

Luisa Occhiati (1) - Davide Fortunato Foschini (1) - Francesco Maria Rosanio (1) - Alberto Casertano (1) - Angela Cavagnuolo (1) - Enza Mozzillo (1) - Adriana Franzese (1)

AOU Federico II di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Diabetologia pediatrica, Università Federico II, Napoli, Napoli, Italia (1)

Presentazione del caso. La Sindrome di Prader Willi (PWS) è una forma genetica caratterizzata da deficit ipotalamico, dismorfie e ritardo mentale, ed è soggetta al rischio di obesità grave. M.P.11 anni, affetto da PWS, giunge in Pronto Soccorso per dispnea. All'ingresso presentava: BMI: 63 Kg/m² (>>97° pc), acanthosis nigricans, Fc 105 bpm, PA 120/75 mmHg, FR 50 apm con segni di distress respiratorio. Al torace, ipofonesi ai campi medio basali di sinistra. Un anno prima diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive notturne di grado severo (OSAS), prescritta CPAP notturna mai eseguita a domicilio. Inoltre, il paziente era assente al follow up da oltre 1 anno.

Indagini di I e II livello. Emogasanalisi: pH 7.42, pCO₂ 46.9 mmHg, pO₂ 44.9 mmHg, HCO₃⁻ 30.2 mmol/L, BE 5.8 mmol/L, Anion Gap 10.1 mmol/L, Lattati 1.39 mmol/L, glicemia 445 mg/dl. Saturazione 88% in aria. Radiografia del torace: addensamento ilo-perilare e basale sinistro. Emoglobina glicosilata 13.9% (128 mmol/mol), autoanticorpi anti GAD, IA2, IAA, Zn-T8 negativi. Insulinemia 45 µU/ml; Peptide C 4.5 ng/mL.

Diagnosi ed eventuale Terapia. Quadro radiologico e dati di laboratorio orientavano per un peggioramento del quadro OSAS, pertanto, iniziava ossigenoterapia con dispositivo n-CPAP, continua i primi sette giorni, poi solo notturna. La negatività degli autoanticorpi, la storia anamnestica, gli elevati livelli di peptide C e la presenza di acanthosis nigricans, orientavano per una diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DT2). Veniva quindi iniziata per le prime 72 ore terapia insulinica sottocute alla dose di 1.2 U/Kg/die, poi metformina alla dose iniziale di 1 gr/die, poi gradualmente aumentata a 2 gr/die per bocca. Contattata l'assistenza sociale e il servizio di psicologia, veniva allestito un programma di follow up intensivo, ma dopo miglioramento clinico iniziale con perdita di peso di 13 Kg e calo dell'emoglobina glicosilata a 9.8% (84 mmol/mol), nei mesi successivi M.P. viene nuovamente non condotto al follow up. Sei mesi dopo il pediatra curante ci informa che è deceduto per insufficienza respiratoria acuta.

La letteratura discute il legame tra OSAS e Diabete tipo 2

Referenza

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Diabetes. Fortuitous Association or Interaction? Curr Diabetes Rev. 2015;12(2):129-55.

99 - Studio dei livelli di espressione delle sequenze HERV in una popolazione di bambini obesi rispetto a una popolazione di controllo

Giulia Folgori (1) - Sara Magnetti Doli (1) - Massimiliano Bergallo (2) - Ilaria Galliano (2) - Daprà Valentina (2) - Pierangelo Tovo (2) - Roberta Ricotti (1) - Ivana Rabbone (1)

Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (1) - Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Regina Margherita, Torino, Italia (2)

OBIETTIVI

I retrovirus endogeni umani (HERV) costituiscono l'8% del genoma umano e possono attivarsi e modulare la trascrizione di geni cellulari contigui o di sequenze proprie. In letteratura è dimostrato che l'aumentata espressione di HERV si associa a varie patologie quali neoplasie, malattie infiammatorie croniche e autoimmuni. Considerando l'obesità come uno stato infiammatorio sistemico, abbiamo valutato i livelli di espressione di HERV in un gruppo di bambini obesi e in una popolazione di controllo.

METODI

Sono stati valutati i livelli di trascrizione dei geni pol di HERV-K, -W, -H, e dei geni env di Sincitina (SIN) 1 e 2 tramite real time PCR quantitativa su sangue intero.

RISULTATI

Sono stati reclutati 30 pazienti obesi (14 maschi e 16 femmine, 7 prepuberi e 23 puberi; età media $13,2 \pm 2,5$ anni) e un gruppo di controllo (Gruppo A). Per ogni paziente obeso sono stati valutati peso e statura ed è stato calcolato il BMI (Body Mass Index) Z-score (media $2,5 \pm 0,7$). Il grado di obesità è stato definito lieve per Z-score < 2 (Gruppo B), grave per Z-score > 2 (Gruppo C). Dal punto di vista metabolico sono state considerate la glicemia e l'insulina a digiuno ed è stato calcolato l'HOMA-index (media $3,5 \pm 3,6$), definendo la presenza di insulino-resistenza per HOMA-index > 3 . Dalle analisi è emerso un aumento statisticamente significativo dell'espressione di HERV-H-pol ($p < 0.0001$) e HERV-K-pol ($p < 0.0005$) fra i gruppi di soggetti, una diminuzione di HERV-W-pol, mentre non si sono osservate variazioni significative per quanto riguarda l'espressione di SIN1 e SIN2. (Figura 1) Considerando la variabile HOMA, è emersa una tendenza non statisticamente significativa di correlazione positiva fra l'espressione di HERV e l'insulino-resistenza.

CONCLUSIONE

I dati ottenuti dimostrano che bambini obesi hanno un'alterata espressione di alcune sequenze HERV, analogamente a quanto osservato in popolazioni di bambini affetti da patologie infiammatorie croniche e/o autoimmuni, come celiachia e diabete mellito di tipo 1.

Figura 1: grafici relativi l'espressività delle sequenze HERV – H, K, W e SINC1, 2 nella popolazione obesa e nella popolazione di controllo

119 - CASO CLINICO: OBESITA' PEDIATRICA QUANDO I GENI CONTANO

Nicolino Grasso (1) - Roberta Ricotti (1) - Valentina Mancioffi (1) - Valentina Antoniotti (1) - Andrea Tomaselli (1) - Ivana Rabbone (1) - Flavia Prodam (2) - Simonetta Bellone (1)

AOU Maggiore della Carità di Novara, SCDU Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1) - AOU Maggiore della Carità di Novara, Endocrinologia, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Novara, Italia (2)

Paziente di 16 anni giunto alla nostra osservazione per obesità grave e bassa statura. Anamnesi familiare positiva per obesità. Nato a termine da gravidanza normodecorsa, peso e lunghezza neonatali adeguati. Dai primi anni di vita, segnalato un quadro di disabilità intellettiva successivamente complicata da un disturbo del comportamento con aggressività eterodiretta ed autolesionismo, per cui era stata avviata terapia con Risperidone. All'esame obiettivo, quadro di iposomia con brevità degli arti (statura 157.5 cm, -2.52 DS), obesità grave (BMI 36.7 kg/m², +3.0 DS), ritardo puberale (G3PH3, volume testicolare 9 mL bilateralmente), irsutismo, acanthosis nigricans grado II/III a collo ed ascelle, gibbo, strie rubre a fianchi e radice degli arti, circonferenza vita/fianchi 112/116 cm con rapporto vita/altezza 0.71, pressione arteriosa 135/90 mmHg (> 95° percentile). Considerato il quadro clinico-anamnestico veniva avviato approfondimento diagnostico clinico-strumentale in sospetto di genesi genetica. Pertanto, sono stati eseguiti esami ematochimici con evidenza di profilo lipidico, funzionalità epatica, renale, corticotropa e tiroidea di norma, uricemia ai limiti superiori con IGF-1 a -0.24 DS; a livello ormonale, testosterone e gonadotropine risultavano adeguati per sesso ed età. All'OGTT, normale glicemia a digiuno e a 2 ore, in presenza di iperinsulinemia ed insulino-resistenza (HOMA 6.84). Cortisolo e cortisone urinari nelle 24 ore nella norma. Evidenza di lieve steatosi epatica all'ecografia addome. All'RX mano, età ossea ritardata di 2 anni rispetto a quella anagrafica. A completamento diagnostico, sono state eseguite indagini genetiche: cariotipo (46 XY) e CGH array (delezione sul cromosoma 4q22.3-q23, duplicazione sul cromosoma 21q22.3 e duplicazione sul cromosoma Xq28). La duplicazione sul cromosoma Xq28 è responsabile della sindrome da microduplicazione Xq28, ad eredità tipicamente materna e interessante soprattutto il sesso maschile. Si caratterizza per deficit cognitivo, problemi comportamentali e psichiatrici, infezioni ricorrenti, obesità e dismorfismi facciali. Le altre due mutazioni rilevate potrebbero anch'esse essere coinvolte nel fenotipo clinico, sarà tuttavia necessario estendere l'analisi genetica anche ai genitori. La presenza di tali sbilanciamenti genomici, non riportati come varianti comuni, contribuiscono verosimilmente al quadro clinico complesso del nostro paziente e ne impongono una presa in carico multidisciplinare per monitorarne il follow-up e prevenire tempestivamente eventuali complicanze correlate.

196 - CASO CLINICO: UN'OBESITA' DA INDAGARE

Chiara Mingotti (1) - Marco Pellanda (1) - Maria Rosa Cutrì (1) - Livia Grazzani (1) - Alessandro Plebani (1) - Raffaele Badolato (1) - Alba Pilotta (1)
Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (1)

M.S. é una bambina giunta alla nostra osservazione all'età di 3,86 anni, inviata dalla Pediatra Curante, per valutazione in obesità. Dall'anamnesi emergeva importante familiarità per obesità, in particolare nel ramo paterno; i genitori presentavano entrambi BMI > 97° centile. La curva di crescita fornita mostrava un incremento ponderale dal secondo anno di vita, con crescita staturale regolare ai centili superiori per l'età.

S. assumeva una dieta prevalentemente composta da carboidrati.

Alla prima visita si riscontravano peso di 32,7 kg (>97° centile), altezza di 106,1 cm (97° centile) e BMI pari a 29 kg/m² (>97° centile). Non presentava dimorfismi.

Eseguiva pertanto esami ormonali che escludevano cause endocrine dell'aumento di peso e veniva intrapreso un percorso nutrizionale con una dietista. Durante il follow up il peso ha subito nel tempo un ulteriore aumento nonostante l'intervento dietetico. All'ultimo controllo, all'età di 6,08 anni il peso era pari a 49 kg, con BMI 33,6 kg/m².

ID: Obesità esogena. Obesità geneticamente determinata.

S. eseguiva quindi indagini di I livello: età ossea (lieve avanzamento dell'età ossea rispetto all'età cronologica), ecografia epatica (iniziale steatosi del parenchima epatico), esami ematochimici (transaminasi ai limiti superiori, lieve incremento dei valori di trigliceridi e colesterolo totale).

Nell'ipotesi di obesità monogenica, veniva proposta l'esecuzione di NGS per obesità, con riscontro di sostituzione in eterozigosi c.194T>A nell'esone 1 del gene MC4R, a significato clinico ad oggi incerto. Tale variante era ereditata dal padre.

Veniva posta diagnosi di obesità a componente esogena in paziente con mutazione in eterozigosi nel gene MC4R a significato incerto.

Attualmente la terapia consiste in una correzione della dieta e dello stile di vita con stretto follow up.

Si discutono indicazioni e risultati del test genetico ed implicazioni terapeutiche.

270 - Efficacy and Safety of Setmelanotide in Individuals With Obesity Due to POMC or LEPR Deficiency: Phase 3 Results From Pivotal and Supplemental Cohorts

Sadaf Farooqi,¹ Jennifer Lynne Miller,² Olga Ohayon,³ Guojun Yuan,³ Cecilia Scimia,³ Murray Stewart,³ Jack Yanovski⁴

¹Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ²Pediatric Endocrinology, University of Florida, Gainesville, FL, USA; ³Rhythm Pharmaceuticals, Boston, MA, USA; ⁴National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Background: Disruption of the melanocortin-4 receptor pathway by genetic variants in POMC/PCSK1 or LEPR can result in hyperphagia and severe early-onset obesity. In the primary analyses of 2 pivotal Phase 3 trials, the melanocortin-4 receptor agonist setmelanotide was associated with significant reductions in body weight and hunger in patients with obesity due to proopiomelanocortin (POMC) or leptin receptor (LEPR) deficiency. These previously presented primary analyses were conducted in pivotal cohorts with 21 total patients; however, additional patients were subsequently enrolled.

Methods: In 2 single-arm, multicenter, Phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to POMC (NCT02896192) or LEPR deficiency (NCT03287960), patients aged ≥ 6 years received setmelanotide for 12 weeks. Those with ≥ 5 kg weight loss (or $\geq 5\%$ if weighing < 100 kg at baseline) entered an 8-week placebo-controlled withdrawal sequence followed by an additional 32 weeks of open-label setmelanotide treatment. The primary endpoint was the proportion of patients with $\geq 10\%$ weight loss at ~ 1 year. Secondary endpoints included mean percent change in “most” hunger score at ~ 1 year. Adverse events (AEs) were also assessed. This updated analysis includes patients enrolled in both the pivotal and supplemental cohorts.

Results: A total of 15 patients with POMC deficiency (10 pivotal, 5 supplemental) and 15 with LEPR deficiency (11 pivotal, 4 supplemental) were enrolled. In the POMC trial, mean age was 17.2 (range, 7.0–30.0) years, and mean (SD) body weight and BMI were 111.3 (35.8) kg and 39.2 (8.2) kg/m², respectively. In the LEPR trial, mean age was 21.7 (range, 8.0–37.0) years, and mean (SD) body weight and BMI were 132.5 (39.3) kg and 49.2 (13.0) kg/m², respectively. A total of 85.7% of patients (12/14; $P < 0.0001$) in the POMC trial and 53.3% (8/15; $P < 0.0001$) in the LEPR trial achieved $\geq 10\%$ weight loss at 52 weeks. The mean (SD) percent change in body weight from baseline to 52 weeks was -25.8% (9.7%; $P < 0.0001$) and -12.3% (7.5%; $P < 0.0001$) in the POMC and LEPR trials, respectively. In patients aged ≥ 12 years, mean (SD) percent change in most hunger score at 52 weeks was -27.1% (-28.1%) and -42.7% (-27.5%) in the POMC and LEPR trials, respectively. There were no treatment-related serious AEs. The most common AEs were injection site reaction and hyperpigmentation.

Conclusions: In patients with early-onset genetic obesity, this expanded POMC/LEPR data set showed clinically meaningful improvements in weight loss and hunger sustained after 1 year on setmelanotide, consistent with earlier pivotal findings.

Word count (limit 400): 400

Category: Fat, metabolism and obesity

Presentation type: Poster

271 - Design of a Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Setmelanotide in Patients With Genetic Variants in the Melanocortin-4 Receptor Pathway

Sadaaf Farooqi,¹ Martin Wabitsch,² Wendy K. Chung,³ Olga Ohayon,⁴ Cecilia Scimia,⁴ Guojun Yuan,⁴ Bhavik Shah,⁴ Murray Stewart⁴

¹Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ²Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Ulm, Ulm, Germany; ³Department of Pediatrics, Columbia University, New York, NY, USA; ⁴Rhythm Pharmaceuticals, Boston, MA, USA

Background: Rare genetic causes of obesity include variants in genes within the melanocortin-4 receptor (MC4R) pathway, a principal regulator of energy balance. Weight and hunger reductions following treatment with the MC4R agonist setmelanotide have been demonstrated in patients with obesity due to variants in multiple genes, including POMC, LEPR, SRC1, and SH2B1. We describe a trial design of setmelanotide in patients with additional specific gene variants based on an evidence-based framework that suggested relevance to the MC4R pathway.

Methods: This Phase 2, double-blind, placebo-controlled, 2-stage study will enroll ~500 patients in Stage 1 to achieve ~130 qualified patients in Stage 2. Patients aged 6 to 65 years with pathogenic, likely pathogenic, or uncertain significance genetic variants based on American College of Medical Genetics criteria in a preselected set (n=31) of MC4R pathway genes, including LEP, SIM1, MRAP2, and KSR2, and body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m² or BMI ≥ 97 th percentile according to age (for those aged ≥ 18 or < 18 years, respectively) and sex are eligible. Exclusion criteria include recent intensive diet or exercise resulting in $> 3\%$ weight loss, bariatric surgery within 6 months of enrollment, significant features or diagnosis of syndromic obesity, glycated hemoglobin $> 10.0\%$, and glomerular filtration rate < 60 mL/min. Patients or caregivers will self-administer subcutaneous setmelanotide. For patients aged ≥ 12 years, daily dosages will be 2 mg for 14 days, then 3 mg thereafter; for patients aged 6 to < 12 years, daily dosages will be 1 mg for 7 days, 2 mg for 7 days, and 3 mg thereafter. Patients achieving $\geq 5\%$ weight loss from baseline or ≥ 0.1 -point reduction from baseline in BMI Z score (for those aged ≥ 18 or < 18 years, respectively) at the end of Stage 1 (16-week open-label run-in) will be eligible to enter Stage 2 (randomized withdrawal period). Eligible patients will be randomized 2:1 to continue daily setmelanotide or receive matching placebo for 24 weeks. The primary endpoint is the proportion of patients achieving $\geq 10\%$ weight loss or ≥ 0.3 -point reduction from baseline in BMI Z score (for those aged ≥ 18 or < 18 years, respectively) from baseline at Week 40. Secondary endpoints are initial response to open-label setmelanotide and changes in body weight, waist circumference, hunger, and quality of life. Exploratory endpoints are change in metabolic parameters and treatment responses stratified by genes. Safety will be assessed by severity and frequency of adverse events. The first patient will be enrolled before the end of 2021.

Word count (limit 400): 400

Category: Fat, metabolism and obesity

Presentation type Poster

COIs:

Funding: This work was supported by Rhythm Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, USA.

Type of abstract: Clinical

272 - An Evidence-based Framework to Evaluate Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Pathway Relevance for Obesity-associated Genes

Megan E. Vogel, Ida H. Moller, Bhavik P. Shah
Rhythm Pharmaceuticals, Boston, MA, United States

Background: The MC4R pathway is the principal regulator of mammalian energy balance through its modulation of energy intake and energy expenditure. Variants in genes associated with the MC4R pathway can result in rare genetic diseases of obesity. Clinical data in patients with genetic defects in the MC4R pathway indicate that setmelanotide, an MC4R agonist, can effectively reduce weight and hunger in scientifically rationalized obese subpopulations in which MC4R-pathway deficit is a contributing factor to obesity. Here we introduce an evidence-based framework designed to evaluate various genes' relevance to the MC4R pathway to identify those genetic patient populations most likely to benefit from long-term setmelanotide therapy.

Methods and Results: This framework utilizes a set of clinical (human genetics) and non-clinical experimental evidence to evaluate MC4R pathway relevance and is based on the core principles of the NIH ClinGen Gene-disease Clinical Validation approach which is the industry standard for assessing gene-disease relationships. Human genetic evidence helps define the contribution of the gene to human obesity, while experimental evidence assesses involvement of the gene in the function of MC4R pathway. The cumulative burden of this evidence is used to classify MC4R pathway genes into four strength-based tiers: very strong, strong, moderate, weak. The nature, quantity, and quality of evidence required for each tier builds upon that of the previous tier, with higher ranked genes being most likely to define patient populations potentially responsive to long-term setmelanotide treatment. Based on a comprehensive literature review, 118 MC4R pathway genes were identified and rank ordered: 8 "very strong", 29 "strong", 22 "moderate", 59 "weak". Importantly, clinically meaningful weight and hunger score reductions following treatment with setmelanotide have been previously demonstrated in patients with obesity due to variants in 6 genes, all initially classified as "very strong" or "strong", lending credence to this framework for the selection of patient populations most likely to benefit from long-term setmelanotide therapy.

Conclusion: This framework provides robust means of selecting MC4R pathway relevant genes and supports clinical investigation of setmelanotide responsiveness in an additional 31 "very strong/strong" genes including LEP, SIM1, MRAP2, and KSR2. A clinical trial in patients with these 31 gene variants will commence before the end of 2021.

OBESITA' – PREVENZIONE E TRATTAMENTO

10 - Differenze di genere nella relazione tra insulino-resistenza e indici di adiposità in bambini e adolescenti con obesità

Claudia Viggiano (1) - Rossella Lamberti (1) - Chiara Mameli (1) - Roberta Grazi (1) - Virginia Rossi (1) - Paola Baldassarre (1) - Valeria Tranfaglia (1) - Gianvincenzo Zuccotti (1) - Valeria Calcaterra (2)

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Milano, Italia (1) - Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Milano, Italia (2)

Obiettivi. Per valutare la distribuzione del grasso corporeo e il rischio cardiovascolare sono stati introdotti nuovi indici di adiposità. In età pediatrica i dati riportati sulla relazione tra tali indici e l'insulino-resistenza (IR) sono ancora limitati. Abbiamo valutato la relazione tra marcatori di IR e indici di adiposità in bambini e adolescenti obesi, considerando le differenze di genere.

Metodi. Sono stati retrospettivamente reclutati 586 pazienti obesi (306 femmine, 279 maschi) con età media di 10.80 ± 2.63 anni. Come indici di adiposità sono stati considerati: indice di massa corporea (BMI), BMI z-score, circonferenza vita (CV), rapporto circonferenza vita-altezza (WtHR), indice di forma corporea (Body Shape Index, ABSI), indice di massa triponderale (Triponderal mass index, TMI), indice di adiposità viscerale (VAI) e indice di conicità (Conicity Index, ConI).

Come indicatori di IR sono stati utilizzati: Homeostasis model assessment for insulin resistance, (HOMA-IR), HOMA of percent β -cell function (HOMA- β), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), Triglyceride and Glucose index (TyG-index).

Risultati. In entrambi i sessi, CV e VAI sono significativamente correlati a tutti i parametri di valutazione dell'IR ($p < 0.001$). Il BMI è significativamente correlato ($p < 0.001$) a tutti i parametri di valutazione dell'IR eccetto che al TyG-index nel sesso femminile. La massa grassa e il TMI risultano correlati ai parametri di valutazione dell'IR solo nel sesso femminile, il BMI z-score è correlato a tutti i marcatori di IR ad eccezione di HOMA- β nei maschi, il WtHR correla in maniera significativa con l'HOMA- β in entrambi i sessi ($p < 0.05$), la massa magra presenta una correlazione con l'HOMA-IR e il QUICKI solo nelle femmine ($p < 0.01$), l'indice di conicità correla con il TyG-index soltanto nel sesso femminile ($p = 0.01$). I trigliceridi e il SBP sono significativamente correlati a tutti i parametri di IR in entrambi i sessi ($p < 0.001$). La fase intermedia dello sviluppo puberale rappresenta il periodo in cui le correlazioni tra IR, indici di adiposità e differenze di genere risultano più evidenti.

Conclusione. La relazione tra indici di valutazione dell'IR e indici di adiposità è influenzata dal sesso, soprattutto durante la pubertà. Le differenze genere-specifiche delle complicanze dell'eccesso ponderale andrebbero sempre prese in considerazione negli interventi di prevenzione in età pediatrica e peripuberale.

16 - La sfingomielinasi acida: un nuovo possibile marker nell'obesità pediatrica?

Chiara Mameli (1) - Claudia Moscheni (2) - Claudia Carnovale (3) - VALERIA CALCATERRA (4) - LAURA SCHNEIDER (1) - CHIARA PERAZZI (1) - FELICIANO GALDERISI (1) - SARA ARRIGONI (1) - MARIANGELA PETRUZZI (1) - MARIANNA DI FRENNA (1) - ALESSANDRA NAPOLI (3) - PAULINA ROUX-BIEJAT (3) - EMILIO CLEMENTI (3) - GIANVINCENZO ZUCCOTTI (1) - CRISTIANA PERROTTA (3)

ASST-FBF.SACCO, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università degli Studi di Milano, MILANO, Italia (1) - Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco" dell'Università degli Studi di Milano,, Laboratorio di Morfologia microscopica e ultrastrutturale, MILANO, Italia (2) - Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco" dell'Università degli Studi di Milano, Laboratori di Farmacologia, MILANO, Italia (3) - Università degli Studi di Pavia, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, MILANO, Italia (4)

Obiettivi: Valutare l'attività dell'enzima sfingomielinasi acida (ASM) nel siero di bambini ed adolescenti affetti da obesità e in una popolazione pediatrica di controllo normopeso e sana.

Metodi: Sono stati reclutati bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni, affetti da obesità essenziale, e una popolazione di controllo di soggetti normopeso, matchata per sesso ed età. Sono stati rilevati parametri antropometrici (peso, altezza, BMI, BMI-z score) e prelevati 5 ml di sangue da cui abbiamo ottenuto il siero per il dosaggio di ASM. Il kit di analisi ha misurato l'attività enzimatica ASM utilizzando la colorimetria (OD 570 nm). La quantificazione dell'attività si avvale della preparazione di una curva di taratura (o curva standard), costruita con quantità note di ASM a cui corrispondono attività precise, da cui vengono interpolate i valori di attività di ciascun campione. L'attività è stata espressa in pmol/hr/ml.

Risultati: Sono stati reclutati 44 soggetti obesi (età media 10,97 anni +/-02.86 DS) e 44 soggetti normopeso (età media 10,83 anni +/-2.92 DS) L'attività enzimatica è risultata aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti obesi rispetto ai controlli ($p = 0.0038$). Dall'analisi di correlazione di Spearman si osserva una relazione positiva tra l'attività di ASM ed il BMI-z score (indice $r = 0.2504$; $p = 0.0173$). Quando raggruppati per sesso, si osserva una differenza statisticamente significativa, con valori più alti di attività nel gruppo di pazienti femmine (maschi: $p = 0.0392$ / femmine: $p = 0.0017$). E' stata inoltre osservata una correlazione positiva tra l'attività di ASM e BMI z- score, indipendentemente dal sesso (maschi: indice $r = 0.5078$; $p = 0.0018$ / femmine: indice $r = 0.2693$; $p = 0.0536$).

Conclusioni: Un aumento dell'attività di ASM è stato osservato in diverse patologie collegate all'obesità come il diabete e malattie cardiovascolari. Qui dimostriamo che ASM è aumentata nella popolazione pediatrica affetta da obesità. L'attività è maggiore nelle femmine e correla positivamente con il BMI Z-score. Questi risultati suggeriscono un ruolo di ASM nella patogenesi dell'obesità e la identificano come possibile target farmacologico.

29 - Gli effetti del lockdown su una popolazione di pazienti pediatrici obesi nell'era COVID-19

FEDERICA D'AMICO (1) - UGO CUCINOTTA (1) - CECILIA LUGARA' (1) - GIUSEPPINA ZIRILLI (1) - ATTILIO ZEMA (1) - MALGORZATA WASNIEWSKA (2) - MARIELLA VALENZISE (2)

*, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva -Università di Messina, MESSINA, Italia (1)
- SIEDP, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva -Università di Messina, MESSINA, Italia (2)

Obiettivi : obiettivi del nostro studio sono stati :a) valutare gli effetti del lockdown su una popolazione di pazienti pediatrici obesi; b) stabilire la correlazione esistente fra modificazione delle abitudini alimentari-stile di vita nel lockdown e grado di istruzione dei genitori.

Pazienti e Metodi: Abbiamo rivalutato una popolazione di 40 pazienti, 17 femmine (45.5%) e 23 maschi (57.5%) già seguiti (da Novembre 2019 a Ottobre 2020) presso il nostro Centro di Riferimento Regionale per l'Obesità Infantile e sottoposti ad una valutazione clinico-auxologica e laboratoristica (peso, altezza, BMI, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, transaminasi, glicemia e insulinemia). Dopo il lockdown, abbiamo contattato tutti i pazienti mediante intervista telefonica al fine di ottenere informazioni in merito alla dieta, all'attività fisica e ai cambiamenti dello stile di vita anche in relazione al grado di istruzione dei genitori. Un sottogruppo di 20 pazienti è stato inoltre sottoposto a nuova valutazione clinico-laboratoristica dopo il lockdown.

Risultati: I pazienti prima del lockdown presentavano un'età media di 11.6 ± 3.3 , un peso medio di 68 ± 19.8 kg, un'altezza media di 143 ± 29 cm e un BMI di 30.9 ± 5.5 . Al momento della rivalutazione dopo il lockdown, l'età media era risultata di 12.4 ± 2.6 e il BMI pari a 32 ± 5.5 .

Il numero medio dei pasti era pari a 3.2 ± 0.4 prima del lockdown e a 5 ± 1.3 durante il lockdown ($P < 0.001$). In particolare, bambini i cui genitori avevano conseguito il diploma di scuola primaria consumavano un numero maggiore di pasti durante il lockdown rispetto a quelli con genitori che possedevano un diploma di scuola secondaria di secondo grado ($P = 0.0019$). Il 95% dei pazienti effettuava scarsa attività fisica durante il lockdown e il 97.5% trascorrevano più tempo in attività sedentarie rispetto al periodo pre-lockdown. I valori di BMI dopo il lockdown sono risultati significativamente aumentati rispetto ai valori pre-lockdown ($p = 0,0339$). Non è stata trovata invece alcuna correlazione significativa tra i parametri biochimici prima e dopo il lockdown.

Conclusione: Il lockdown ha avuto un impatto negativo sullo stile di vita della popolazione pediatrica in generale e dei bambini obesi in particolare. Il consumo di un numero maggiore di pasti da parte di bambini i cui genitori possedevano la licenza elementare suggerisce come il grado di istruzione della famiglia possa influenzare notevolmente lo stile di vita della popolazione pediatrica, testimoniando una scarsa consapevolezza del problema da parte dei genitori. Anche se a breve termine non abbiamo registrato una modificazione dei parametri laboratoristici dopo il lockdown, riteniamo comunque che non si possano escludere ripercussioni a lungo termine .

34 - SCREENING DELL'IPERTENSIONE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON OBESITÀ: FATTIBILITÀ NELLA VITA REALE

Procolo Di Bonito (1) - Maria Rosaria Licenziati (2) - Domenico Corica (3) - Malgorzata Wasniewska (3) - Anna Di Sessa (4) - Emanuele Miraglia del Giudice (4) - Anita Morandi (5) - Claudio Maffei (5) - Giuliana Valerio (6) Dipartimento di Medicina, Ospedale S.Maria delle Grazie, Pozzuoli, Pozzuoli, Italia (1) - UIC Centro Obesità e Patologie endocrine correlate, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Napoli, Italia (2) - Dipartimento di patologia umana nell'adulto e nel bambino, Università di Messina, Messina, Italia (3) - Dipartimento della donna e del bambino, Università della Campania, "L.Vanvitelli", Napoli, Italia (4) - UOC Pediatria B. Centro di Diabetologia pediatrica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona, Verona, Italia (5) - Dipartimento di scienze motorie e del benessere, Università Parthenope, Napoli, Italia (6)

Background: Lo screening dell'ipertensione (HTN) è basato sul riscontro di valori pressori nei limiti ipertensivi in più visite successive alla prima. Tuttavia, la fattibilità di tale procedura non è mai stata verificata in una popolazione ambulatoriale di giovani con sovrappeso/obesità (OW/OB). Pertanto abbiamo condotto uno studio prospettico in una popolazione ambulatoriale di bambini e adolescenti con OW/OB per valutare la fattibilità di questa procedura utilizzando due diverse occasioni di misurazione.

Metodi: Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti (età 9-17 anni) osservati consecutivamente da Febbraio 2018 a Febbraio 2020 in quattro centri italiani per la diagnosi e la cura dell'obesità pediatrica. 688 giovani con OW/OB, sono stati sottoposti a una prima misurazione della pressione arteriosa (PA). Quelli con livelli di PA oltre la soglia di HTN secondo i criteri dell'American Academy of Pediatrics cioè $\geq 95^{\circ}$ percentile per età, sesso e altezza nei bambini (età <13 anni) o $\geq 130/80$ mmHg negli adolescenti (età ≥ 13 anni), sono stati invitati a ripetere una seconda misurazione entro 1-2 settimane. L'HTN è stata confermata se la PA si è mantenuta nel limite dell'HTN anche alla successiva misurazione ambulatoriale.

Risultati: All'ingresso, 174 giovani (25,1%) sono stati classificati ipertesi. Alla seconda visita, 66/174 giovani (37,9%) non sono tornati al follow-up. Nei restanti 108 partecipanti, l'HTN è stata confermata in 59 soggetti, con una prevalenza dell'HTN confermata del 9,5%, senza differenze di sesso. La prevalenza era più alta negli adolescenti rispetto ai bambini (15,9 vs 6,8%, $P = 0.001$). L'HTN alla prima visita ha mostrato sensibilità del 100% e specificità del 91%, ma un valore predittivo positivo del 50% per HTN confermata dalle due misurazioni. La presenza di HTN alla prima visita associata alla familiarità per HTN nei parenti di primo grado ha mostrato una maggiore specificità (98%) e un più elevato valore predittivo positivo (70%) per l'HTN confermata dalle due misurazioni.

Conclusioni: La procedura di screening ambulatoriale per confermare l'HTN è risultata fattibile in due terzi dei giovani con OW/OB. Le informazioni sulla storia familiare di HTN possono aiutare i pediatri a identificare quei bambini o adolescenti che sono a più alto rischio di HTN confermata.

59 - Stima della massa grassa nell'obesità pediatrica: concordanza tra un'equazione antropometrica e un'equazione bioimpedenziometrica.

Maria Rosaria Licenziati (1) - Giada Ballarin (2) - Arcangelo Iannuzzi (3) - Maria Serena Lonardo (1) - Luca Scalfi (4) - Giuliana Valerio (2)

AORN Santobono-Pausilipon, UOSD Centro Obesità e Patologie endocrine correlate, Dipartimento di Neuroscienze, Napoli, Italia (1) - Università degli Studi di Napoli Parthenope, Dipartimento di Scienze Motorie e del benessere, Napoli, Italia (2) - AORN Cardarelli, U.O.C. Medicina interna 2, Napoli, Italia (3) - Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Salute Pubblica, Napoli, Italia (4)

Obiettivi: L'indice di massa corporea (BMI), spesso espresso in score della deviazione standard (SDS), si usa per la valutazione dell'obesità pediatrica, ma non dà una stima della massa grassa (FM) e magra. Pochi studi pediatrici hanno prodotto equazioni basate su peso e statura per valutare la composizione corporea in alternativa a Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) e bioimpedenziometria (BIA). Hudda e coll. hanno validato con la DXA un'equazione predittiva della FM, basata su peso, statura e variabili demografiche, in una popolazione pediatrica multi-etnica. Il nostro scopo è confrontare la stima della FM e %FM mediante l'equazione di Hudda (FMHUDDA, %FMHUDDA) con quella derivata da una formula bioimpedenziometrica (FMBIA, %FMBIA) in un campione di bambini obesi dell'Italia meridionale.

Metodi: Centosettantaquattro bambini e adolescenti (91 maschi; età $10,8 \pm 1,9$ anni) sono stati arruolati consecutivamente presso un centro per la cura dell'obesità infantile. Sono state analizzate variabili antropometriche (peso, statura, BMI, BMI-Z score) e bioimpedenziometriche (resistenza). Le formule di Hudda e coll. e di Horlick e coll. sono state impiegate per la stima della FM e %FM.

Risultati: Il BMI-Z score era significativamente più alto nei maschi rispetto alle femmine, mentre non vi erano differenze per età, peso, statura. Nel confronto tra sessi, la %FM era più elevata nelle femmine rispetto ai maschi, indipendentemente dal metodo utilizzato, mentre non vi era differenza nella FM. Nelle femmine, la stima sia della FMHUDDA CHE %FMHUDDA era superiore alla stima FMBIA e %FMBIA; nessuna differenza era rilevata nei maschi. L'analisi Bland-Altman mostrava una discreta concordanza tra i metodi: la media delle differenze era relativamente piccola e positiva per FM (0.65 kg) e %FM (1.27%); la maggior parte dei valori cadeva nei limiti inferiori e superiori della concordanza. La correlazione parziale, aggiusta per età e sesso, tra le differenze e le medie era negativa per FM ($r -0.156, p < 0.001$) e ancora di più per %FM ($r -0.490, p < 0.001$). Conclusioni: FM e %FM stimate con formula antropometrica e bioimpedenziometrica mostrano una discreta concordanza, con un errore sistematico ai valori medi più bassi. Ulteriori studi dovranno valutare l'utilità di tale formula nella predizione di fattori di rischio cardiometabolico.

108 - Steatosi epatica non alcolica nell'obesità pediatrica severa: esiste un marker?

Irene Cuccurullo (1) - Francesca Di Candia (1) - Francesco Maria Rosanio (1) - Alberto Casertano (1) - Enza Mozzillo (1) - Maurizio Marra (2) - Adriana Franzese (1)

Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (1) - Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (2)

OBIETTIVO: valutare se i livelli di insulinemia al carico orale di glucosio (OGTT) consentono di identificare i soggetti a rischio di steatosi epatica in pazienti pediatrici con obesità severa.

METODI: 119 pazienti pediatrici con obesità severa (M 60; F 59; età 13,1±1,7 anni; BMI z-score 2,58±0,29), afferenti alla nostra Clinica Pediatrica, sono stati sottoposti a OGTT, esami biochimici ed esame ecografico del fegato. La sensibilità all'insulina è stata valutata con gli indici WBISI e OGIS, mentre l'insulinoresistenza è stata valutata con l'indice HOMA.

RISULTATI: all'OGTT nessun paziente mostrava diabete mellito (DM: glicemia > 200 mg/dl a T120' e/o >126 mg/dl a T0'), il 33,6% mostrava intolleranza glucidica (IGT: glicemia >140 e < 200 mg/dl), il 71,9 % mostrava alterata glicemia a digiuno (IFG: glicemia >100 e <126 mg/dl), il 13,3% aveva sia IFG che IGT. I livelli di insulina all'OGTT erano mediamente T0' 20±14 µU/ml, T60' 132±85, T120' 127±101. Il WBISI era più alto nei maschi che nelle femmine (3,10 ± 1,90 vs 2,37 ± 1,52, p = 0,024); l'indice OGIS non è risultato significativo. L'indice HOMA era più alto nelle femmine (5,57 ± 4,11 vs 3,93 ± 2,29, p = 0,008). La steatosi epatica è stata diagnosticata in 74/119 adolescenti (62%). L'analisi della curva ROC rispetto alla presenza di steatosi ha dimostrato che i livelli di insulina a T60' dell' OGTT sono predittori di steatosi epatica (p<0.04), con un valore di cut-off ottimale > 122 µU/ml (sensibilità 0,640, specificità 0,386); ciò vale per entrambi i sessi.

CONCLUSIONE: il livello di insulinemia a T60' dell' OGTT >122 µU/ml può essere utile come marker per identificare la presenza di steatosi epatica in pazienti pediatrici affetti da obesità severa.

124 - Modifiche nel comportamento alimentare durante il lockdown per COVID-19

Giuseppina Rosaria Umato (1) - Giulia Rondinelli (1) - Anna Di Sessa (1) - Giulio Rivetti (1) - Angela Klain (1) - Grazia Cirillo (1) - Emanuele Miraglia del Giudice (1)

Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (1)

Obiettivi: La pandemia da COVID-19 ha causato numerosi danni diretti ed indiretti alla salute della popolazione mondiale. In particolar modo le misure di contenimento del contagio (lockdown) hanno comportato una drammatica rivoluzione della routine quotidiana. Evidenze riportano un aumento di incidenza dei casi di obesità a causa del peggioramento dello stile di vita durante il lockdown. Il nostro studio si propone di indagare le modifiche del rapporto emotivo con il cibo in bambini ed adolescenti prime e dopo il lockdown.

Metodi: Il questionario Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) è stato tradotto in lingua italiana e validato in una popolazione di bambini in età scolare. I genitori di bambini afferenti al dipartimento di pediatria prima del lockdown hanno compilato una versione italiana del questionario CEBQ. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica ed antropometrica. Tali soggetti sono stati ricontattati durante il lockdown ed è stato somministrato telefonicamente il questionario per verificare differenze nel punteggio prima e durante il lockdown.

Risultati: sono stati raccolti 70 questionari (39 femmine, età media 8,1 anni) di cui fossero disponibili entrambe le valutazioni. Dal confronto emerge che durante il lockdown si è verificato un aumento significativo del punteggio delle sotto-scale iperalimentazione emotiva ($p=0.001$), interesse per il cibo ($p=0.009$) ed una riduzione dello score per la sazietà ($p=0.0001$). Suddividendo i pazienti in base alla categoria ponderale, è risultato che le differenze per la sotto-scala di interesse per il cibo sono significativamente maggiori per i bambini in normopeso rispetto agli obesi/sovrappeso ($p=0.02$), mentre non ci sono differenze nelle altre sotto-scale.

Conclusioni: Tali dati suggeriscono un peggioramento del comportamento emotivo verso il cibo a causa del lockdown in termini di iperalimentazione e scarso senso di sazietà. Inoltre, il rilievo di un peggioramento maggiore nei bambini in normopeso può far ipotizzare un aumento di nuovi casi di sovrappeso ed obesità pediatrica. Un attento monitoraggio del peso corporeo ed un sostegno psicologico rappresentano iniziative importanti da perseguire in età pediatrica per contrastare i danni indiretti da COVID-19.

131 - Effetti della pandemia Covid-19 sul follow-up ambulatoriale dell'obesità infantile: esperienza di un singolo Centro.

Domenico Corica (1) - Selenia Curatola (1) - Alessandra Li Pomi (1) - Giorgia Pepe (1) - Angelo Tropeano (1) - Angela Alibrandi (2) - Tommaso Aversa (1) - Malgorzata Wasniewska (1)

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva "G. Barresi", Università degli Studi di Messina, Messina, Italia (1) - Dipartimento di Economia, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia (2)

OBIETTIVI

1) Valutare il tasso di drop-out ed i fattori ad esso associati confrontando due popolazioni di bambini ed adolescenti con obesità prima e durante la pandemia Covid-19. 2) Analizzare la percentuale di soggetti dimagriti ed i fattori associati al dimagrimento durante il follow-up.

METODI

Sono stati valutati 145 bambini ed adolescenti obesi (11.69±2.46 anni; BMI SDS 3.05±0.83) afferenti all'ambulatorio di endocrinologia pediatrica nel periodo pre-pandemico (Gruppo 1=80 soggetti) e durante la pandemia Covid-19 (Gruppo 2=65 soggetti). Sono state analizzate variabili socio-culturali (status economico, impiego lavorativo e scolarità dei genitori, composizione del nucleo familiare), anamnestiche (familiarità per obesità, età di esordio dell'obesità, abitudini alimentari, attività fisica) ed auxologiche (peso, altezza, BMI). In entrambi i gruppi sono state considerate le visite al baseline (T0) e dopo 12 mesi (T1).

RISULTATI

Il tasso di drop-out non differiva significativamente tra i due gruppi (56% vs 63%, p=0.41). Il BMI SDS al T0 (OR=2.51; p=0.004), il sesso femminile (OR=0.41; p=0.035), la presenza di un solo genitore nel nucleo familiare (OR=5.74; p=0.033) influenzavano significativamente il drop-out in entrambi i gruppi. Il numero di soggetti dimagriti al T1 era significativamente maggiore nel gruppo 1 (68% vs 32%, p=0.031); gli unici fattori che influenzavano il dimagrimento erano l'appartenenza al gruppo 1 (OR=0.16, p=0.028) e l'attività fisica (OR=2.28, p=0.038). In particolare, il numero di soggetti che avevano praticato attività fisica regolare tra T0 e T1 era significativamente maggiore nel gruppo 1 (p=0.04). Al contrario, il miglioramento delle abitudini alimentari tra T0 e T1 non era significativamente associato al dimagrimento nell'intera coorte (OR=1.9, p=0.45), nonostante tale miglioramento risultasse maggiore nel gruppo 1 (86% vs 35%, p=0.000) ed il consumo di bibite zuccherate (p=0.13) e di snacks (p=0.001) fosse significativamente più frequente nel gruppo 2.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha documentato che la pandemia Covid-19, nonostante non abbia condizionato il tasso di drop-out, ha influenzato negativamente lo stile di vita di bambini ed adolescenti con obesità in follow-up ambulatoriale, determinando una riduzione dell'attività fisica ed un incremento del consumo di bibite zuccherate e di snacks, riducendo in definitiva l'efficacia del consulto ambulatoriale rispetto ad una popolazione seguita nel periodo pre-pandemico.

156 - Curare l'obesità in età evolutiva: il "peso" delle parole

RITA TANAS (1) - GIULIANA VALERIO (2) - VALERIA CALCATERRA (3) - MANUELA CARUSO (4) - NICOLA CORCIULO (5) - DOMENICO CORICA (6) - OSVALDO D'AMICO (7) - TERESA DI LAURO (8) - RAFFAELE LIMAURO (9) - ELISABETTA MODESTINI (10) - GIUSEPPE MORINO (11) - ENZA MOZZILLO (12) - MARIA RITA SPREGHINI (11) - TIZIANA TIMPANARO (4) - GIANLUCA TORNESE (13) - MALGORZADA GABRIELA Wasniewska (6) - SERGIO BERNASCONI (14) - MARIA ROSARIA LICENZIATI (8)

Pediatra Endocrinologo, Membro Società Italiana di Pediatria, FERRARA, Italia (1) - Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope, NAPOLI, Italia (2) - Unità di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi" Milano e Università degli Studi di Pavia, PAVIA, Italia (3) - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, AOU Policlinico San Marco, CATANIA, Italia (4) - Centro di Prevenzione Diagnosi e Cura dell'Obesità in età evolutiva", U.O. Pediatria, GALLIPOLI (LE), Italia (5) - UOC di Pediatria Dipartimento di Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi", niversità degli Studi di Messina, AOU Policlinico "G. Martino", MESSINA, Italia (6) - Unità Operativa Materno-Infantile DS 60, ASL SALERNO, NOCERA INFERIORE (SA), Italia (7) - UOSD Centro Obesità e patologie endocrine correlate, Dipartimento di Neuroscienze, AORN Santobono-Pausilipon, NAPOLI, Italia (8) - SIMPe Campania, Società Italiana Medici Pediatri, NAPOLI, Italia (9) - Centro di Auxologia e Nutrizione, Reparto Pediatria-Auxologia e Fibrosi Cistica. Atri Asl Teramo, TERAMO, Italia (10) - UO Educazione Alimentare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ROMA, Italia (11) - Centro di Riferimento Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento ad Attività Integrata Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli, NAPOLI, Italia (12) - Endocrinologia, Diabetologia e altre malattie del metabolismo – S.C.U. Clinica Pediatrica, Istituto per l'infanzia IRCCS "Burlo Garofolo", TRIESTE, Italia (13) - Microbiome Research Hub, Università di Parma, PARMA, Italia (14)

Obiettivi: Lo stigma associato all'obesità condiziona negativamente il decorso della patologia stessa e rappresenta un ostacolo alla efficacia terapeutica degli interventi finalizzati alla perdita di peso attraverso una ristrutturazione dello stile di vita dei bambini.

Scopo dello studio è stato valutare il giudizio di genitori e figli con sovrappeso/obesità sull'uso dei termini ritenuti più/meno motivanti e più/meno offensivi per definire l'eccesso ponderale in ambito sanitario.

Metodi: Hanno partecipato allo studio 707 genitori di bambini (range 5-18; età media 11.44) con sovrappeso (OW), obesità (OB) ed obesità severa (OBSEV) e 359 adolescenti (range 11-18; età media 13.73) reclutati in 13 Centri del SSN per la cura dell'obesità pediatrica, distribuiti sul territorio nazionale e in 3 studi di pediatri di famiglia. I genitori e i loro figli adolescenti sono stati reclutati in maniera consecutiva e invitati a valutare su una scala Likert a 5 punti (da molto a per nulla) quanto ritenessero motivanti e quanto offensivi 10 termini comunemente usati dai professionisti per definire l'eccesso ponderale: peso, peso-eccessivo, peso-non-salutare, sovrappeso, obesità, obesità-grave, obesità-severa, obesità-complicata, grasso, molto-grasso.

Risultati: Dalle prime analisi si evince che il termine "peso-non-salutare" è quello ritenuto più motivante e meno offensivo sia dai genitori sia dagli adolescenti. Tra i genitori, il termine "peso" è ritenuto più motivante e meno offensivo dai genitori dei bambini OW rispetto ai genitori dei bambini OBSEV. Tra gli adolescenti, i termini "peso eccessivo" e "obesità grave" sono percepiti più offensivi tra le ragazze obese rispetto a quelle in sovrappeso o severamente obese.

Conclusioni:

L'uso di termini più motivanti e meno offensivi nei contesti sanitari potrebbe migliorare l'efficacia del trattamento riducendo il drop-out.

Un incremento della consapevolezza nel personale sanitario sui termini da utilizzare nel rapporto con il paziente è di primaria importanza al fine di ridurre gli effetti negativi associati allo stigma sul peso.

230 - Prevenzione dell'obesità precoce attraverso un corretto apporto proteico nei primi 36 mesi.

Raffaele Limauro (1) - Luigi Cioffi (1) - patrizia gallo (1) - roberto sassi (1) - donatella del gaizo (1) - maria giuliano (1) - vincenzo bianco (1) - vincenzo caruso (2) - antonella casani (2) - aldo esposito (1) - evelina farris (1) - immacolata florio (1) - agnese iannone (1) - maria teresa la vecchia (1) - luca raineri (1) - patrizia sabetti (1) - gerardina servodidio (1) - nunziatina sorice (2) - giannamaria vallefucchio (1)

Centro studi FIMP Napoli, Centro studi FIMP Napoli, napoli, Italia (1) - centro studi FIMP Napoli, FIMP Benevento, napoli, Italia (2)

Prevenzione dell'obesità precoce attraverso un corretto apporto proteico nei primi 36 mesi.

Background: La letteratura conferma da anni che un corretto apporto proteico nell'alimentazione dei primi anni di vita è una delle strategie per prevenire un precoce adiposity rebound ed una precoce obesità. I bambini Campani hanno una prevalenza di sovrappeso/obesità all'età di circa 8-10 anni di circa il 47%, mentre mancano dati ufficiali sulla prevalenza del fenomeno nelle età inferiori.

Obiettivi: testare l'effetto di un corretto apporto proteico sul BMI z-score di una popolazione campana, seguita dalla nascita, all'età di 28 mesi seguita da pediatri di famiglia formati in tema di alimentazione e corretto apporto proteico.

Materiali e metodi: Sono stati arruolati e formati 19 pediatri di famiglia Campani. Per uniformare i protocolli di alimentazione sono state distribuite delle tavole (anche illustrate) per mostrare alle famiglie il corretto approccio alimentare. Sono state uniformate le metodiche di misurazione e per le misurazioni sono state adoperate bilance meccaniche a bascula e pedometri e statimetri Sono stati arruolati pazienti 631 (m 335/f 296, gruppo A) nati tra il 1°Ottobre 2015 ed il 31 Marzo 2016 e il loro BMI z-score è stato paragonato a quello di un gruppo di controllo di 738 pazienti (m 375/f 367 Gruppo B) provenienti da 10 pediatri scelti casualmente nella stessa area geografica.

Risultati: il confronto tra i due gruppi mostra una significativa differenza tra il BMI z-score all'età di circa 28 mesi (Gruppo A 0,47+1 vs Gruppo B 0,63+1,3; t-student test $P < 0,001$; il gruppo A rispetto al B mostrava una significativa differenza al Fishers's test ($P < 0,005$) tra i pazienti con BMI z-score < 1 e > 1 (gruppo A 454/177 gruppo B 465/273; RR 8,94%, IC al 95% compreso tra range NNT tra 7,2 e 25,3

Conclusioni: i risultati mostrano che è possibile, da parte dei Pediatri di Famiglia, un approccio semplice e ragionato all'alimentazione nei primi 36 mesi di vita che possa dare risultati tangibili senza stravolgere abitudini alimentari familiari consolidate.

PUBERTA'

47 - Una bambina "precoce"

MARIANNA DI FRENNA (1) - MARTINA LOIODICE (1) - CHIARA MAMELI (1) - SARA ARRIGONI (1) - MARIANGELA PETRUZZI (1) - VALERIA CALCATERRA (1) - LAURA SCHNEIDER (1) - FELICIANO GALDERISI (1) - GIULIA ZICHICHI (1) - GIAN VINCENZO ZUCCOTTI (1)

ASST-FATEBENEFRAPELLI-SACCO, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, MILANO, Italia (1)

Storia clinica: Bambina caucasica di 2 anni e 9 mesi, giunta per telarca prematuro presente dalla nascita. Anamnesi fisiologica muta: nata da PE a termine, dopo gravidanza normodecorsa. Allattamento materno sino ai 20 mesi. Sviluppo neuromotorio regolare. Anamnesi familiare negativa per pubertà precoce (PP).

Alla prima valutazione appariva in buone condizioni generali con i seguenti parametri auxologici: peso 17.8 kg (1.59 SDS Cacciari), statura 97.7 cm (0.98 SDS) lievemente superiore al target genetico (0,58 SDS), velocità di crescita 12.35 cm/anno (+3.18 DS Tanner calcolata su 7 mesi). All'esame obiettivo presentava telarca bilaterale di circa 3cm con iperpigmentazione dell'areola, assenza di peluria pubica e ascellare, genitali esterni infantili (SP B3 PH1 AH1 sec. Tanner). Assenza di macchie caffè-latte.

Ipotesi diagnostiche: La diagnosi differenziale includeva telarca prematuro isolato (più frequente per l'età) e PP.

Indagini diagnostiche: La radiografia della mano e del polso mostrava significativo avanzamento della maturazione ossea rispetto all'età cronologica (6 anni riletta secondo Greulich & Pyle). L'ecografia pelvi documentava organi genitali interni prepuberi. Il test con GnRH (Gonadorelina 100 mcg ev) mostrava valori di gonadotropine compatibili con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario (LH 0.5-15.5-14.9 mUI/mL, FSH 3.9-12.1-15.1 mUI/mL, LH/FSH >1). Estradiolo 13 pg/ml. Nei limiti androgeni basali (17-OH-P 0.73 ng/mL), prolattina (6.9 ng/mL) e funzionalità tiroidea (TSH 2.94 mU/L, FT4 1.01 ng/mL). Nel sospetto di pubertà precoce centrale (PPC), eseguiva RMN encefalo con mdc che mostrava una lesione mediana del tuber cinereum di 5mm, compatibile con amartoma. Nei limiti l'adenoipofisi.

Diagnosi e terapia: La diagnosi è PPC da amartoma del tuber cinereum. Vista l'età cronologica e la prognosi staturale sfavorevole, si intraprendeva terapia con GnRHa (Triptorelina) 1,87 mg im ogni 28 giorni.

La PPC organica ha una bassa prevalenza ed è più frequente nelle bambine di età inferiore ai 6 anni (1). L'amartoma del tuber cinereum è una rara malformazione neuronale congenita associata a PPC nel 40% dei casi (2). Data la sua natura benigna, qualora sia di piccole dimensioni e non si associ a sintomatologia neurologica (convulsioni, ritardo nello sviluppo neuromotorio), viene lasciato in situ e monitorato (2).

Questo caso clinico evidenzia la necessità di considerare la PPC nella diagnosi differenziale di telarca prematuro nei primi anni di vita.

Bibliografia:

- Cisternino, M. et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A multicentric study. in Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 13, 695–701 (Freund Publishing House Ltd, 2000).
- Harrison, V. S., Oatman, O. & Kerrigan, J. F. Hypothalamic hamartoma with epilepsy: Review of endocrine comorbidity. Epilepsia 58, 50–59 (2017).

72 - VALUTAZIONE DELL'ALTEZZA IN ETÀ ADULTA IN BAMBINE CON PUBERTÀ PRECOCE IDIOPATICA TRATTATE CON ANALOGHI DEL GnRH

MARINA PRIMAVERA (1) - Alice Agostinelli (1) - Veronica Maria Tagi (1) - Angelika Mohn (1) - Francesco Chiarelli (1) - Cosimo Giannini (1)

Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti, Italia (1)

Obiettivi: Valutare i principali fattori predittivi dell'altezza in età adulta rispetto al target genetico in un gruppo di bambine affette da pubertà precoce idiopatica (PPI) in trattamento con GnRHa.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su bambine con diagnosi di PPI in trattamento con analogo GnRH (triptorelina). Sono state incluse nell'analisi bambine che hanno effettuato follow-up clinico-laboratoristico fino al raggiungimento dell'altezza finale (età ossea >15 anni). I dati auxologici valutati quadrimestralmente (altezza, altezza SDS, peso, BMI, BMI SDS e velocità di crescita) sono stati inclusi nell'analisi. Sono state escluse tutte le bambine con patologie genetiche o sindromiche, con pubertà precoce secondaria o con patologie in grado di influenzare l'accrescimento. In tutti i soggetti è stato calcolato il target genetico (TG) secondo Tanner: $[(\text{altezza del padre} + \text{altezza della madre}) - 13] / 2$. È stata calcolata la variazione dell'altezza SDS da adulti rispetto al target genetico (Delta TG) mediante la formula: altezza SDS da adulti - altezza SDS del target genetico. La popolazione è stata suddivisa in terzili sulla base dei valori di Delta TG: Delta TG < -0.45, -0.45 < Delta TG < 0.78, Delta TG > 0.78.

Risultati: È stata reclutata una popolazione di 21 bambine di età media pari a 7.9 ± 0.6 anni che hanno effettuato terapia con GnRHa per una durata media di 1.9 ± 0.5 anni. Come atteso, si è documentato un aumento statisticamente significativo in termini di peso, altezza, BMI ed età cronologica ($P < 0.05$), mentre non sono state osservate differenze per i rispettivi valori SDS ($P > 0.05$). È stata documentata una correlazione statisticamente significativa ($P < 0.05$) tra il Delta TG e l'altezza della madre, il target altezza SDS, l'età ossea e il delta BMI SDS durante il follow-up mentre nessuna correlazione è stata documentata con altezza padre, età, peso, peso SDS, altezza, altezza SDS, BMI e BMI SDS ad inizio e fine terapia, differenza altezza genitori e dosaggio (GnRHa)/Kg.

Conclusioni: Il trattamento con GnRHa si associa ad un variabile miglioramento dell'accrescimento staturale. L'altezza della madre, il target genetico SDS della paziente, l'età ossea al momento della diagnosi e le variazioni di delta BMI SDS durante il periodo di follow-up rappresentano i principali fattori correlati al raggiungimento dell'altezza in età adulta definita sulla base del target genetico.

74 - Ruolo della melatonina nell'induzione della pubertà precoce durante l'emergenza COVID-19

Marta Ferrari (1) - Giada Paiusco (1) - Rita de Santis (1) - Barbara Castelli (1) - Maria Moriondo (1) - Chiara Azzari (1) - Stefano Stagi (1)

Università degli Studi di Firenze, AOU Meyer, Firenze, Italia (1)

Obiettivi

Dimostrare l'aumento di casi di pubertà precoce e valutare la possibile correlazione tra l'insorgenza precoce, anticipata e/o accelerata dello sviluppo puberale e i livelli di melatonina prodotti.

Metodi

Il campione è costituito da 74 pazienti di cui 19 maschi (età < 10 anni) e 55 femmine (età < 9 anni) Di questi, 43 bambini sono stati seguiti per problematiche connesse allo sviluppo puberale e hanno effettuato il GnRH test per sospetta pubertà precoce, mentre i restanti 31 sono pazienti seguiti per problematiche connesse ad allergie alimentari o a farmaci; questi ultimi rappresentano il gruppo di controllo.

Per tutti i pazienti sono stati raccolti dati auxologici, clinici, endocrinologici e radiologici ed è stato effettuato il dosaggio della melatonina urinaria e salivare.

Risultati

43 bambini sono stati sottoposti ad accertamenti per sospetta pubertà precoce ed è emerso che a 30 di essi (28 femmine, 2 maschi) è stata diagnosticata la pubertà precoce centrale o anticipata, mentre a 13 (solo femmine) è stato diagnosticato il telarca o pubarca prematuro isolato.

Dal dosaggio della melatonina salivare è emerso che i pazienti con diagnosi di pubertà precoce o accelerata presentano valori significativamente più bassi ($0,83 \pm 1,02$ pg/mL) rispetto ai pazienti con telarca o pubarca prematuro idiopatico ($3,49 \pm 2,53$ pg/mL, $p < 0,001$). Nei pazienti allergici sono stati riscontrati valori molto più elevati ($4,25$ pg/mL $\pm 3,22$, $p < 0,001$).

Conclusioni

I dati raccolti evidenziano un aumento delle diagnosi di pubertà precoce centrale o accelerata e una riduzione dei livelli di melatonina nei pazienti affetti da questa patologia; anche i valori riscontrati nei soggetti con telarca o pubarca prematuro isolato risultano ridotti rispetto alla popolazione di controllo. Si sospetta quindi che l'aumento dell'esposizione alla luce artificiale dei dispositivi elettronici, il cui utilizzo è aumentato di molto durante il lockdown a causa della didattica a distanza e dell'uso personale, possa aver causato una riduzione della produzione endogena di melatonina favorendo lo sviluppo puberale precoce.

121 - Pubertà precoce centrale, COVID-19 e disturbi del sonno: uno studio esplorativo

Giuseppina Rosaria Umano (1) - Ivan Maddaluno (2) - Simona Riccio (3) - Francesca Lanzaro (1) - Rachele Antignani (4) - Maria Giuliano (4) - Caterina Luongo (1) - Adalgisa Festa (1) - Emanuele Miraglia del Giudice (1) - Anna Grandone (1)

Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (1) - Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (2) - Università della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Napoli, Italia (3) - SIMPE, Campania, Napoli, Italia (4)

Obiettivi: A seguito delle misure di contenimento del contagio per il COVID-19 è stato descritto un incremento dell'incidenza dei casi di pubertà precoce centrale (PPC). I meccanismi di tale fenomeno sono ancora sconosciuti. D'altra parte, il lockdown ha anche provocato alterazioni del ritmo sonno-veglia nei bambini.

Lo scopo del nostro studio è di confermare l'aumento dell'incidenza di PPC durante e dopo il lockdown rispetto all'anno precedente e indagare l'eventuale correlazione con cambiamenti delle abitudini del sonno.

Metodi: 35 bambine con PPC sono state arruolate nel periodo di Aprile 2020-Aprile 2021 presso un centro di endocrinologia di terzo livello. I disturbi del sonno sono stati indagati tramite questionario specifico e validato (SDSC). I punteggi sono stati confrontati con quelli di 37 controlli sani arruolati presso gli ambulatori di pediatria generale. I genitori hanno compilato il questionario in relazione alle abitudini durante il lockdown e prima del lockdown.

Risultati: I nuovi casi di PPC sono risultati significativamente maggiori dopo il lockdown rispetto all'anno precedente (5/100vs2/100, $p=0.002$). Le abitudini del sonno e la presenza di disturbi del sonno non differivano significativamente nei due gruppi in riferimento al periodo pre-lockdown. Durante il lockdown il Gruppo con PPC presentava una maggiore prevalenza di disturbi del sonno in termini di score totale ($p=0.005$), sonnolenza ($p=0.04$), disturbi respiratori del sonno ($p=0.04$) e della transizione sonno-veglia ($p=0.005$). Inoltre, il Gruppo con PPC presentava una maggiore prevalenza di shift nell'orario di addormentamento rispetto ai controlli ($p=0.03$). Non abbiamo osservato differenze in termini di ore totali di sonno e uso di dispositivi elettronici tra i due gruppi.

Conclusioni: I nostri dati confermano l'incremento di PPC durante il lockdown. Inoltre, abbiamo osservato una maggiore prevalenza di disturbi del sonno nelle bambine con PPC rispetto ai controlli. Tale osservazione ha un duplice risvolto:1)l'alterazione del ritmo sonno-veglia è implicato nella regolazione dell'onset puberale e potrebbe essere coinvolta nell'aumento dell'incidenza durante il lockdown;2)i disturbi del sonno sono associati a problematiche comportamentali e cognitive nei bambini e dunque nel follow-up delle pazienti con PPC tale aspetto va considerato attentamente.

145 - I pediatri endocrinologi italiani di fronte alla disforia di genere.

Silvia Ciancia (1) - Tommaso Aversa (2) - Valeria Calcaterra (3) - Giuseppe Cannalire (4) - Marco Cappa (5) - Alessandra Cassio (6) - Susanna Coccioli (7) - Maurizio Delvecchio (8) - Maria Felicia Faienza (8) - Matilde Ferrario (9) - Rossella Gaudino (10) - Sandro Loche (11) - Patrizia Matarazzo (12) - Maria Parpagnoli (13) - Gianni Russo (14) - Maria Carolina Salerno (15) - Maria Elisabeth Street (16) - Gianluca Tornese (17) - Lorenzo Iughetti (18)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (1) - Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva G. Barresi, Università degli studi di Messina, Messina, Italia (2) - Dipartimento di Pediatria, Dipartimento di Pediatria, Pavia, Italia (3) - Dipartimento di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia (4) - U.O.C. di Endocrinologia Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia (5) - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia (6) - Pediatria, Ospedale Perrino, Brindisi, Italia (7) - Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Pediatriche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia (8) - Pediatria, Ospedale dei bambini Vittore Buzzi, Milano, Italia (9) - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia (10) - Servizio di Endocrinologia pediatrica, Ospedale microcitemico, Cagliari, Italia (11) - Servizio di Auxologia ed Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Sanità Pubblica e Scienze Pediatriche, A.O. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia (12) - Dipartimento Attività Integrata di Pediatria Internistica e SODs di Auxoendocrinologia, Ospedale Meyer, Firenze, Italia (13) - UO Pediatria e Medicina dell'adolescenza, Università Vita e Salute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (14) - Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli, Italia (15) - Servizio di Endocrinologia e Diabetologia pediatrica, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia (16) - Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e altre malattie del metabolismo, Istituto per l'infanzia IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italia (17) - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia (18)

Obiettivi: Con disforia di genere (DG) si intende una condizione clinica caratterizzata da grave malessere psicologico dell'individuo dovuto all'incongruenza tra il sesso assegnatogli alla nascita e il sesso a cui sente di appartenere. Il nostro studio espone i risultati di un'indagine sull'approccio a questa condizione da parte dei pediatri endocrinologi della SIEDP.

Metodi: Questionario di 20 domande con risposta a scelta multipla proposto ai pediatri endocrinologi iscritti al GdS Fisiopatologia dei Processi di Accrescimento e della Pubertà della SIEDP.

Risultati: Hanno risposto all'indagine 18 colleghi di 16 città appartenenti a 11 diverse regioni (5 nord, 2 centro, 2 sud, 2 isole). 14 centri hanno in carico pazienti affetti da DG (il 64% segue meno di 10 pazienti). La DG risulta essere lievemente più frequente nel sesso maschile. Nel 79% dei centri i pazienti ricevono la diagnosi tra i 12 e i 18 anni e almeno 3 specialisti sono coinvolti nella sua formulazione (più frequentemente NPI, psicologo, pediatra). Nel 42% dei centri la comunicazione della diagnosi viene fatta da un team multidisciplinare. Il 79% degli intervistati ritiene che la soppressione della pubertà con LHRHa vada effettuati soltanto in casi selezionati e il 50% ritiene che debba avvenire tra i 10 e i 12 anni. Secondo il 50% dei centri la pubertà trans dovrebbe essere indotta prima dei 16 anni. Le comorbidità più frequenti sono rappresentate dai disturbi psichiatrici e il 50% dei centri segue pazienti in terapia con psicofarmaci (prevalentemente antidepressivi). Il 36% dei centri ritiene che il follow-up debba comprendere uno screening estensivo per le comorbidità. Solo il 21% dei centri segue pazienti che hanno proceduto alla riassegnazione chirurgica del sesso, che secondo l'86% dovrebbe avvenire dopo i 18 anni. 29% dei centri dichiara che più del 50% dei pazienti sono vittime di bullismo, il 43% riporta un'incidenza tra il 10 e il 50%. Il 29% riporta una percentuale di abbandono scolastico precoce <30%, il 21% maggiore del 30%, il 21% nulla.

Conclusioni: Dall'indagine emerge una gestione non uniforme della DG e la necessità di condividere un approccio comune nell'iter diagnostico-terapeutico di questa patologia emergente tra gli adolescenti.

147 - Trattamento per induzione puberale nei ragazzi: review sistematica e metanalisi

TOMMASO TODISCO (1) - Dimitri Yannas (1) - Walter Vena (2) - Nazarena Betella (2) - Tommaso Picardi (1) - Elena Zago (1) - Elisa Maseroli (1) - Vincenza Di Stasi (1) - Sarah Cipriani (1) - Alessandro Pizzocaro (2) - Marco Cappa (3) - Mario Maggi (1) - Linda Vignozzi (1) - Giulia Rastrelli (1)

Università di Firenze, Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Firenze, Italia (1) - Humanitas Research Hospital, IRCCS, Unit of Endocrinology, Diabetology and Medical Andrology, Milano, Italia (2) - Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Unit of Endocrinology, Roma, Italia (3)

Obiettivi

La pubertà ritardata (PR) è una condizione comune nei ragazzi. Quando la PR è dovuta a patologie sottostanti o provoca disagio sociale, viene intrapresa l'induzione puberale (PI). Abbiamo intrapreso una revisione sistematica (RS) ed una meta-analisi per riassumere gli approcci terapeutici della PR maschile e valutare predittori degli esiti della PI nei ragazzi con PR.

Metodi

E' stata effettuata una ricerca Medline: (hypogonadotropic hypogonadism OR delayed puberty OR congenital delay of puberty) AND (therapy OR protocol OR treatment) AND (pubert*). Gli studi sono stati esclusi se su animali, pazienti adulti, ragazze, outcome diversi da quelli ausologici, case report e review.

Risultati

Sono stati recuperati 38 articoli rappresentanti 78 studi. Degli studi 3, 24, 17, 19, 1, 2 hanno utilizzato rispettivamente GnRH, gonadotropine, testosterone, altri androgeni, letrozolo, combinazione di testosterone e gonadotropine; in 12 i pazienti non sono stati trattati. Il volume testicolare (VT) è risultato maggiore nei trattati rispetto ai non trattati, con risultati migliori ottenuti se utilizzate terapie sostitutive ipotalamo-ipofisarie (HPRT) (media 8,3[7,4;9,2]mL, 6,4[3,6; 4,5[1,9;7,2]mL rispettivamente per HPRT, terapia con testosterone [TTh] e nessun trattamento; p=0,016). Tra i protocolli TTh, risultati migliori sono stati ottenuti con testosterone enantato. Considerando gli studi che utilizzano qualsiasi trattamento per PI, la meta-regressione ha mostrato il raggiungimento di valori VT maggiori per VT basale maggiore, età cronologica e ossea, testosterone sierico e FSH minori e per trattamenti più lunghi (pendenza = 2.0 [0.4;3.6], 0,5[0,2;0,7], 0,6[0,0;1,1], -0,7[-1,4;-0,1], -0,2[-0,5;-0,1] e 0,2[0,1;0,3], rispettivamente; tutti p<0,05). Non sono state osservate differenze nel VT finale tra gli studi che trattavano pazienti con ritardo costituzionale della pubertà o ipogonadismo ipogonadotropo (media 7,1[3,4;10,9]mL vs 7,9[7,0;8,7], p=0,713). L'altezza finale è risultata maggiore nei sottoposti a TTh rispetto a HPRT o non trattati (media 161,7[152,4;171,0] cm, 157,6[156,0;159,1] cm e 154,0[151,6;156,4], rispettivamente; p=0,029).

Conclusioni

Il trattamento appare utile rispetto a un approccio conservativo. Il trattamento consente di ottenere VT ed altezza finale maggiori. La HPRT produce risultati migliori in VT. VT maggiore, età cronologica e ossea più elevata, testosterone sierico e FSH più bassi basali prevedono un VT maggiore. Trattamenti più lunghi forniscono risultati migliori. TTh sembra produrre una maggiore altezza finale.

158 - Dati preliminari di confronto tra due schemi terapeutici di induzione puberale in ragazze affette da ipogonadismo

Giulia Rodari (1) - Silvia Federici (2) - Luca Persani (2) - Maura Arosio (1) - Marco Bonomi (2) - Claudia Giavoli (1)

Università degli studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità Operativa di Endocrinologia, Milano, Italia (1) - Università degli studi di Milano, Dipartimento di Biotecnologia Medica e Medicina Traslazionale, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Milano, Italia (2)

Background: la terapia estrogenica sostitutiva ai fini dell'induzione puberale nelle ragazze affette da ipogonadismo ha lo scopo di mimare la fisiologica pubertà. Ad oggi il miglior schema terapeutico, in grado di garantire sia la graduale progressione attraverso gli stadi di Tanner che un'adeguata maturazione uterina, deve essere ancora stabilito.

Pazienti e Metodi: 19 pazienti (17 ipogonadismi ipogonadotropi e 3 insufficienze ovariche premature) pre-puberi (B1, età: 16.9 ± 2.8 anni) sono state seguite per almeno 12 mesi (range 1.0-4.2 anni) dall'inizio della terapia estrogenica transdermica. Tra queste, 11 pazienti hanno effettuato terapia solo notturna per i primi sei mesi ($0.07-0.1$ mcg/kg/die). In tutte le ragazze, i dosaggi di estradiolo sono stati gradualmente aumentati con cadenza semestrale. In 10 pazienti, al conseguimento dello stadio V di Tanner o alla comparsa di sanguinamento, è stato introdotto il progestinico. Durante il periodo di follow-up sono stati raccolti dati auxologici, biochimici (17β estradiolo) e dati radiologici (ecografia pelvica e studio dell'età ossea) con cadenza annuale.

Risultati: il tempo medio allo stadio Tanner III è stato di 1.2 ± 0.4 anni, negativamente correlato con il dosaggio/kg iniziale di estradiolo ($p=0.01$). Il tempo medio al Tanner IV è stato di 2.0 ± 0.5 anni, significativamente maggiore nelle pazienti che hanno iniziato con induzione solo notturna ($p=0.02$). Il tempo medio al Tanner V è stato di 2.4 ± 0.7 anni, positivamente correlato con la maturazione uterina (lunghezza uterina >65 mm, $p=0.02$). L'altezza definitiva (AH) media è stata di 171.3 ± 6.1 cm (1.24 ± 0.94 SDS WHO), in linea con il target genitoriale (MPH-AH -0.6 ± 1.4 SDS WHO, $p=0.2$). Tra le pazienti valutate fino al termine dell'induzione, il 71% ha raggiunto la maturazione uterina. Non si sono osservate differenze di lunghezza uterina finale tra le pazienti che abbiano inizialmente effettuato l'induzione notturna e le restanti.

Conclusioni: i dati suggeriscono come (i) l'iniziale induzione notturna, mimando le prime fasi di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi durante il sonno e ritardando il raggiungimento dello stadio Tanner IV, assicuri un graduale sviluppo puberale e un'adeguata maturazione uterina; (ii) ritardare il tempo di raggiungimento del Tanner V e del sanguinamento possano ottimizzare la maturazione uterina. Ulteriori studi multicentrici sono necessari per confermare tali evidenze ed il ruolo dell'iniziale induzione notturna.

179 - Analisi dei parametri auxologici, clinici, ecografici pelvici ed endocrinologici nella diagnosi differenziale del telarca prematuro

Vittorio Ferrari (1) - Arianna Giacomelli (2) - Marta Ferrari (3) - Erica Bencini (3) - Stefano Stagi (3)

Università di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi - Pediatria, Bologna, Italia (1) - Università di Firenze, Ospedale Pediatrico Meyer Firenze, Firenze, Italia (2) - Università di Firenze, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italia (3)

Obiettivi: Col termine di telarca prematuro (PT) ci riferiamo allo sviluppo isolato della ghiandola mammaria nelle bambine di età inferiore a otto anni, in assenza di altri segni di maturazione puberale. Il PT va posto in diagnosi differenziale con un possibile quadro di pubertà precoce. L'obiettivo dello studio consiste nel valutare i vari parametri auxologici, clinici, ecografici pelvici ed endocrinologici nella diagnosi, diagnosi differenziale e nel follow-up in bambine con PT prima dei 4 anni.

Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i dati auxologici, clinici, radiologici ed endocrinologici di 127 bambine con diagnosi di PT con età inferiore ai 4 anni e confrontati con quelli di un gruppo di controllo di uguale età e sesso non affetti da PT.

Risultati: Le bambine del nostro studio hanno mostrato peso (standard deviation score o SDS), altezza (SDS), altezza target (SDS), peso e lunghezza alla nascita (SDS), età gestazionale, caratteristiche della gravidanza e del parto confrontabili col gruppo di controllo senza differenze significative. L'ecografia pelvica ha evidenziato ovaie ed utero di tipo infantile nella maggior parte delle pazienti: 83,6% con volume ovarico < 2 ml; 92% con distanza portio-fondo uterina < 35 mm; 78% con rapporto COAP/CEAP ≤ 1 . Gli esami endocrinologici, eseguiti su 53 bambine, hanno evidenziato TSH, FT4 e 17-OH progesterone nella norma, FSH aumentato nel 31,2%, LH nel 5,9%, DHEAS aumentato nel 13% e 17- β -estradiolo nel 62,5%. Nessuna paziente ha mostrato una progressione dei dati clinici ed ecografici compatibili con una pubertà precoce.

Conclusioni: Dal confronto fra i dati ecografici ed ormonali del nostro studio con quelli presenti in letteratura emerge un quadro eterogeneo che determina la necessità per alcuni di questi pazienti di uno stretto follow-up. Nel presente studio viene confermata la benignità del PT in questa classe di bambine, anche se la variabilità clinica ed ecografica non ci consente di definire un caratteristico quadro di PT distintivo dalla popolazione generale. Si conferma la necessità di una accurata diagnosi differenziale con la pubertà precoce tramite esame clinico ed ecografico, sulla base dei quali richiedere successivamente esami ormonali specifici, tenendo conto di alcune loro limitazioni interpretative.

225 - PUBERTÀ PRECOCE AL TEMPO DEL COVID

ILARIA BRAMBILLA (1) - Carmen Guarracino (1) - Carmelo Pistone (1) - Enrico Tondina (1) - Ludovica Tornese (1) - Elena Sorgiovanni (1) - Giulia Siri (1) - Andrea Martina Clemente Mele (1)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche - Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia (1)

Di seguito riportiamo i dati preliminari relativi a uno studio osservazionale inerente la correlazione tra pubertà precoce e lockdown in corso di pandemia da SARS-CoV2. Obiettivo: Il nostro studio si propone di effettuare una valutazione retrospettiva dell'incidenza delle nuove diagnosi di pubertà precoce centrale (PPC), comparando i dati del medesimo Centro prima e durante il periodo di lockdown e soffermandosi, in particolare, sul potenziale ruolo giocato dall'eccesso ponderale. Metodi: Lo studio retrospettivo monocentrico ha confrontato i dati clinici, auxologici, biochimici e strumentali di 26 bambine di età inferiore agli 8 anni, sottoposte a follow-up endocrinologico per sospetta pubertà precoce durante il semestre Aprile-Settembre 2020 con quelli del gruppo di controllo, costituito da 16 pazienti valutate nel semestre Aprile-Settembre 2019. Risultati: Nel semestre Aprile-Settembre 2020, dei 79 pazienti sottoposti a prima visita endocrinologica, 26 pazienti (33%) femmine venivano valutate per sospetta pubertà precoce: 12/26 presentavano eccesso ponderale (BMI>85°centile); è stata posta diagnosi di PPC per 14/26 pazienti (54%), di cui 5 (35%) con eccesso ponderale. Nel rispettivo semestre del 2019, di 127 prime visite endocrinologiche, 16 (12.6%) erano motivate dal sospetto di pubertà precoce: 2/16 (12.5%) presentavano eccesso ponderale, 4/16 (25%) hanno ricevuto diagnosi di PPC e di queste 1 (25%) con BMI >85° centile. Conclusioni: Lo studio si colloca in un contesto socio-sanitario peculiare, quale quello del lockdown italiano in corso di pandemia da SARS-CoV-2, che ha senza dubbio e inevitabilmente promosso l'adesione a uno stile di vita sedentario e un maggior consumo di comfort-food. Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato una correlazione tra lockdown e alterazione del timing di attivazione puberale, sottolineando l'associazione tra eccesso ponderale e aumento delle nuove diagnosi di PPC o rapida progressione puberale dei casi con PPC. Dal confronto tra i dati relativi alle diagnosi di pubertà precoce poste negli anni 2019 e 2020, emerge come l'incidenza di pubertà precoce sia aumentata notevolmente durante la pandemia (+1.3%); inoltre, si documenta una evidente correlazione tra eccesso ponderale e precocità puberale. L'attualità di questa tematica richiede l'elaborazione di ulteriori studi che confermino i risultati finora ottenuti, mirati a delineare il ruolo dei diversi fattori coinvolti nell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Bibliografia

1. Pietrobelli, A. et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity* 28, 1382–1385 (2020).
2. Stagi, S. et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID- 19) pandemic. *Ital. J. Pediatr.* 46, 1–10 (2020).

242 - CASO CLINICO: può essere utile l'esame del cariotipo nella diagnosi di pubertà precoce del maschio?

MICHELE MARINELLI (1) - ANTONIO IANNILLI (1) - VALENTINO CHERUBINI (1) - VALENTINA TIBERI (1)

OSPEDALE SALESI, DIABETOLOGIA PEDIATRICA, ANCONA, Italia (1)

Nel 10% circa la sindrome di Klinefelter (SK) è diagnosticata nell'età prenatale con amniocentesi o villocentesi, nel 3% circa prima dei 20 anni per ritardo puberale, nel 17% circa da adulti per infertilità o ipogonadismo mentre nel restante 70% la SK resta non diagnosticata. Poiché la maggioranza delle diagnosi sfugge all'età pediatrica, non si può escludere che la pubertà decorra normalmente in molti pazienti con SK. Presentiamo il caso di un bambino con SK (diagnosi tramite amniocentesi) giunto alla nostra attenzione a 10 anni e 11/12 per anticipo puberale. All'obiettività presentava lieve ginecomastia, moderato ritardo psicomotorio, altezza 156,8 cm (+1,79 SDS), velocità di crescita 15 cm/anno (+15,5 SDS), stadio puberale PH3 G4 sec. Tanner, volume testicolare dx 10 ml, sn 8 ml; ecostruttura testicolare normale con idrocele destro; gonadotropine erano elevate, FSH 17.5 mUI/ml, LH 3.5 mUI/ml, con picchi dopo test LH-RH di 40.2 mUI/ml e 69.1 mUI/ml, rispettivamente. Il testosterone basale era elevato 5.46 ng/ml (v.n. 0.1-0.8). Il bambino non è stato sottoposto a terapia. In letteratura si segnalano otto bambini con SK e pubertà precoce centrale (PCC), di cui tre diagnosticati nell'infanzia per dismorfismi caratteristici e ritardo psicomotorio, quattro in adolescenza al completamento della fase puberale per ipogonadismo ipergonadotropo e ginecomastia, uno da adulto per ipogonadismo ipergonadotropo ed infertilità. All'avvio puberale questi pazienti avevano un'età mediana di 7.5 anni con volume testicolare medio 4,6 ml. Come nel nostro caso, questi bambini presentavano elevati valori di LH 9.4 (DS 12) UI/l, FSH 23.1 (DS 38,5) UI/l, con livelli anche maggiori dei maschi con cariotipo normale e PPC (LH 1.1 (DS 0.6) UI/l; FSH 2.7 (DS 1,5) UI/l). Sebbene solo tre siano stati trattati, uno con ciproterone acetato e busarelina, uno progesterone e uno triptorelina, tutti gli otto hanno raggiunto l'altezza target. La segnalazione di pazienti con SK e PPC è inattesa in pediatria, forse ciò non è così inconsueto e potrebbe sfuggire all'attenzione medica perché raramente i genitori si preoccupano per l'anticipo puberale maschile. Pertanto l'esame del cariotipo standard potrebbe essere incluso nel percorso diagnostico della pubertà precoce maschile, una volta escluse cause più comuni?

256 - ANTICIPO DELL'ETA' DEL TELARCA NELLE BAMBINE, FATTORI PREDITTIVI DI RAPIDA PROGRESSIONE PUBERALE

MADDALENA PETRAROLI (1) - ELEONORA CASTELLONE (1) - VIVIANA DORA PATIANNA (1) - SIMONA FALCONE (1) - GIULIA QUADRI (2) - SAMANTHA FERRARA (2) - COSIMO NEGLIA (1) - ALBERTO ARGENTIERO (1) - SUSANNA MARIA ROBERTA ESPOSITO (1)

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA, CLINICA PEDIATRICA, Parma, Italia (1) - UNIVERSITA' DEGLI STUDI, PARMA, PARMA, Italia (2)

Obiettivi: valutare la tendenza all'anticipo puberale, stimare la prevalenza e la rapidità di progressione della pubertà precoce centrale (PPC) nelle bambine ed individuare parametri predittivi di rapida progressione puberale al telarca.

Metodi: attraverso uno studio osservazionale, sono stati analizzati i dati clinico-anamnestici, laboristici e strumentali di tutte le bambine di età tra i 5 e 8,9 anni, afferite per la prima volta presso l'ambulatorio specialistico nel periodo tra il 1 Gennaio 2015 e il 31 Dicembre 2019. Escluse le pazienti con quadri sindromici, patologie neurologiche ed oncologiche.

Risultati: sono state arruolate 427 bambine, di cui 139 con quadro di anticipo puberale (gruppo 1). Di queste: 62 presentavano PPC, ma solo 29 una rapida progressione e necessità di terapia con LHRHa (7%); 77 pazienti presentavano esclusivo telarca prematuro isolato (18%). Lo studio ha confermato il trend di anticipo della comparsa del telarca con età media $8,3 \pm 1,3$ anni (248/427 pazienti con telarca) e una riduzione del timing di progressione B2-B3 rispetto ai dati della letteratura (11,3 mesi vs 17 mesi).

Nuovi fattori predittivi di rapida progressione sono risultati i valori di FSH basale >4 UI/L (p-value $<0,01$), l'avanzamento dell'età ossea al telarca e la differenza età ossea-età cronologica, correlati positivamente con i valori di gonadotropine basali al telarca e i loro valori al picco durante il GnRH test. Confermato il valore predittivo al telarca di LH, estradiolo e lunghezza dell'utero.

Conclusioni: i nostri dati confermano il netto decremento dell'età media di comparsa del telarca, che suggeriscono la necessità di rivalutare gli intervalli di riferimento per la diagnosi di PPC nelle bambine.

Sulla base di questi risultati, riteniamo necessario il superamento del concetto di "anticipo puberale" e la standardizzazione di fattori predittivi di rapida progressione dello sviluppo che siano sostitutivi del GnRH-test per la diagnosi di PPC ai fini della terapia con LHRH-analogo.

SGA/IUGR

26 - CASO CLINICO: PECULIARITA' DELLA MINIPUBERTÀ IN UNA COPPIA DI GEMELLE PREMATURE

Giorgia Pepe (1) - Mariarosa Calafiore (2) - Maria Rosa Velletri (2) - Isabella Mondello (2) - Alessandra Li Pomi (1) - Malgorzata Wasniewska (1)

Università di Messina, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva, Messina, Italia (1) - Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli", UO Neonatologia- TIN, Reggio Calabria, Italia (2)

Case report: descriviamo il caso di una bambina nata a 31 settimane da gravidanza gemellare monocoriale biamniotica, esitata in taglio cesareo. Buon adattamento alla vita extrauterina (Apgar 8-9), dati neonatali adeguati all'età gestazionale (AGA). A 30 giorni di vita, comparsa di importante edema a carico dell'intera regione vulvare che appariva estroflessa, con ipertrofia di piccole e grandi labbra. Non telarca nè pubarca all'esame obiettivo. Non familiarità per pubertà precoce; anamnesi personale e materna negative per assunzione recente di terapie ormonali.

Gli esami ematochimici hanno messo in evidenza un'attivazione centrale dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), con elevati livelli sierici di LH (4.66 mUI/ml), FSH (2.74 mIU/ml) ed Estradiolo (E2, 1152.1 pmol/l). Steroidi surrenalici ed elettroliti sierici sono risultati nella norma, escludendo una sindrome adrenogenitale. Anche i livelli di TSH, FT4, FT3, prolattina, alfa-fetoproteina e beta-hCG erano nel range di normalità. L'ecografia e la RM della regione pelvica hanno rilevato evidenti segni di estrogenizzazione a carico dell'utero (DL 45 mm, rima endometriale visualizzabile di circa 4 mm) e delle ovaie (nel contesto delle quali erano apprezzabili complessivamente tre cisti, del diametro di 8 mm, 16 mm e 9 mm). A completamento dell'iter diagnostico, le indagini di neuroimaging ci hanno consentito di escludere patologie intracraniche responsabili del quadro clinico descritto.

La piccola è stata sottoposta ad attento monitoraggio clinico e laboratoristico per circa 6 mesi, durante il quale abbiamo osservato un decremento spontaneo e graduale delle gonadotropine e dei livelli di E2, parallelamente ad una regressione dei segni clinici ed ecografici di attivazione puberale.

Le medesime indagini ormonali sono state contestualmente effettuate anche nella sorella gemella della nostra paziente, con riscontro di livelli sierici moderatamente elevati di FSH (3.23 mUI/ml), LH (2.23 mUI/ml) ed E2 (289.6 pmol/l), in assenza di evidenti segni clinici puberali.

Conclusioni: la minipubertà è un evento fisiologico che comporta una transitoria attivazione dell'asse HPG nei primi mesi di vita. La prematurità può amplificare e prolungare tale fenomeno, con evidenza di segni clinici, biochimici e strumentali francamente puberali. La risoluzione spontanea nell'arco di pochi mesi, nonchè l'esclusione di altre cause di pubertà precoce, è suggestiva per la diagnosi di minipubertà.

208 - Alterazioni del profilo metabolico e della composizione corporea nei bambini con sindrome di Silver Russell

Giuseppa Patti (1) - Federica Malerba (2) - Maurizio Schiavone (3) - Maria Grazia Calevo (4) - Emilio Casalini (2) - Daniela Fava (2) - Flavia Napoli (5) - Anna Elsa Maria Allegri (5) - Natascia Di Iorgi (1) - Mohamad Maghnie (1)
1. Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, 2. Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOGLI), Università degli Studi di Genova, Genova, Italia (1) - Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOGLI), Università degli Studi di Genova, Genova, Italia (2) - UOC Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto, Italia (3) - Unità di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (4) - Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia (5)

Background. Ci sono pochi dati in letteratura sul profilo metabolico e sulla composizione corporea nei bambini con sindrome di Silver Russell (SRS).

Metodi. Studio trasversale su 31 pazienti SRS [16 con ipometilazione di 11p15 (11p15LOM), 15 con disomia uniparentale materna del cromosoma 7 (mUPD7); età media 7.4±4.3 anni] comparati con pazienti non-SRS [34 nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), 13.4±2.7 anni; 44 nati adeguati per l'età gestazionale (AGA), 6.9±1.4 anni]. Sono stati valutati: dati antropometrici, insulinemia basale, glicemia basale, HOMA-IR SD, profilo lipidico (trigliceridi e colesterolo). Con densitometria ossea (DXA) sono stati calcolati: BMD z-score corpo intero (TBLH) e colonna lombare (L1-L4), percentuale di massa grassa (FM%), rapporto grasso arti inferiori/grasso corpo intero.

Risultati. L'altezza SDS negli SRS (-2.1±1.2SD) è risultata significativamente inferiore rispetto agli AGA (0.02±1.3; p=0.001), ma simile agli SGA (-1.96±1.1). Il BMI è risultato inferiore nel gruppo SRS (-1.6±1.2SD) rispetto agli SGA (-0.7±1.2; p=0.04) e AGA (-0.1±1.1; p=0.003), ed inferiore anche negli SGA rispetto agli AGA (p=0.04). Nei bambini SRS si sono evidenziati insulinemia basale (10.5±7μU/mL) e HOMA-IR SD (0.72±1.8) più elevati rispetto agli AGA (4.2±3.9μU/mL; -0.7±1.3; p<0.001). Nei soggetti 11p15LOM la glicemia basale (92.5±7.5mg/dL) è risultata più elevata rispetto agli AGA (85±7mg/dL; p=0.018). Risultati simili sono emersi nel gruppo SGA con insulinemia basale (14.5±9μU/mL; p=0.0001), glicemia basale (91±13mg/dL; p=0.003) e HOMA-IR SD (1.3±1.7, p<0.0001) più elevati rispetto agli AGA. SRS e SGA hanno mostrato profilo glucidico simile. Nei gruppi SRS (77.9±40.6mg/dL; p=0.002) e SGA (76.2±34mg/dL; p=0.001) sono stati riscontrati trigliceridi più elevati rispetto agli AGA (53.5±21.3mg/dL). Una FM% significativamente più elevata si è evidenziata nei pazienti SRS (27.5±6.8%) rispetto agli AGA (22.9±9.5%; p=0.03). Rapporto grasso arti inferiori/grasso corpo intero è risultato più elevato negli AGA (0.44±0.04) rispetto agli SRS (0.4±0.05; p=0.0002) e SGA (0.39±0.07; p=0.0003). BMD z-score TBLH e L1-L4 sono risultati significativamente inferiori nei pazienti SRS (-1.3±0.6, p=0.0001; -0.85±1, p=0.01, rispettivamente) e SGA (-1.7±2.8, p=0.0001; -1.01±0.9, p=0.009) rispetto agli AGA (0.1±1.1; -0.26±1.2, rispettivamente).

Conclusioni. I nostri dati mostrano un'alterazione del profilo gluco-lipidico e della composizione corporea nei soggetti con SRS e nei nati SGA. Un follow-up metabolico a lungo termine è necessario in tali soggetti.

234 - SGA e funzionalità surrenalica

Francesco Dituri (1)

SIEDP, Ospedale San Paolo Civitavecchia ASL RM 4, Roma, Italia (1)

Obiettivi: valutazione della funzionalità surrenalica nei nati SGA

Diversi fattori influenzano la regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA): questi agiscono in epoca fetale, in epoca neonatale o in entrambi i periodi.

Il benessere materno, sia durante la gravidanza che dopo il parto, svolge un ruolo positivo sulla maturazione dell'asse HPA della prole.

Il surrene fetale umano è enorme rispetto a quello dell'organo adulto. La sintesi surrenalica di steroidi è aumentata nel feto. Il principale steroide prodotto dalla zona surrenalica fetale è il deidroepiandrosterone solfato (DHEAS).

Le unità materne, placentari e fetali partecipano alla biosintesi di estrone, estradiolo ed estriolo a partire da fonti adeguate di colesterolo e di lipoproteine a bassa densità (LDL).

Un'adeguata alimentazione materna durante la gravidanza è fondamentale per l'esito di salute della prole in età adulta.

In caso di gravidanza non fisiologica che comporti, per insufficienza placentare, un feto IUGR, la funzionalità dell'asse HPA potrebbe risultare alterata, sia per attivazione che per soppressione, già in epoca neonatale.

Il protrarsi di questa disregolazione aumenta il rischio di malattie anche in età avanzata.

La malnutrizione materna, ad esempio, durante i periodi critici dello sviluppo fetale può programmare il feto per la sindrome metabolica (MetS) più avanti nella vita, specialmente quando il neonato è poi sottoposto ad una dieta ipernutritiva.

La morbilità endocrina nei nati SGA include disturbi della tiroide, diabete mellito insulino e non insulino-dipendente, ipoglicemia, obesità infantile, alterazioni dell'ormone paratiroideo, degli ormoni sessuali e degli ormoni surrenalici

Durante lo sviluppo fetale, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è estremamente suscettibile alla programmazione e il tono HPA è aumentato per tutta la vita in condizioni di denutrizione.

La funzione surrenale dei neonati con IUGR potrebbe essere alterata (in attivazione o in soppressione) entro le prime settimane di vita.

Anche più tardivamente, nei nati SGA, tale funzione surrenalica potrebbe risultare anomala e dipendere cioè non solo dalla crescita prenatale ma anche da quella postnatale.

Conclusioni: speculiamo infatti che i nati SGA con catch-up growth postnatale mostrino differenze rispetto ai nati SGA ma senza catch-up growth postnatale, nei livelli di ormoni prodotti dal surrene: suggeriamo di effettuare ulteriori ricerche longitudinali in questa peculiare popolazione pediatrica.

Bibliografia

Petratienė I et al . Adrenal Function in Adolescence is Related to Intrauterine and Postnatal Growth. Medicina (Kaunas). 2019 May 20;55(5)

Iwata S, Kinoshita M, Okamura H, Tsuda K, Saikusa M, Harada E, Saitoh S, Iwata O. Intrauterine growth and the maturation process of adrenal function. PeerJ. 2019 Feb 7;7:

Sennaiyan UN, Melov SJ, Arcus C, Kirby A, Alahakoon TI. Fetal adrenal gland: Total gland volume and fetal zone to total gland ratio as markers of small for gestational age. J Clin Ultrasound. 2020 Sep;48(7):377-387

SINDROME DI TURNER

62 - CASO CLINICO: Pseudotumor cerebri in paziente di 18 anni affetta da sindrome di Turner: descrizione di un caso

Sara Ciccone (1) - Benedetta Vestrucci (1) - Giovanni Tricoli (2) - Stefania Lasorella (1) - Maria Franco (3) - Marcello Stella (1)

Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale - Pediatrica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italia (1) - Neuropsichiatria Infantile, Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italia (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia (3)

Lo pseudotumor cerebri (PC) è raramente descritto in donne con Sindrome di Turner anche non in terapia con GH. Descriviamo il caso di uno PC in una giovane donna di 18 anni affetta da S. di Turner mosaico ed obesità severa (BMI 40.3 kg/mq), in terapia sostitutiva con estroprogestinico orale (estradiolo valerato+dienogest), pregressa terapia con GH tra i 12 e i 13 anni. Per la comparsa di sporadici episodi di cefalea pulsante in regione temporale sin>dx senza segnali di allarme e con obiettività neurologica negativa, veniva eseguita visita oculistica con riscontro di papilledema bilaterale. Gli esami ormonali risultavano normali; la RM encefalo e orbite escludeva una patologia intracranica, non evidenziava ectasia delle guaine periotiche ma segnalava un aspetto ampliato degli spazi liquorali periencefalici della volta e della base. La rachicentesi con manometria evidenziava pressione di apertura elevata, pari a 400 mmH₂O (vn <250). Tramite deliquorazione di 15 cc si otteneva una pressione liquorale di 190 mmH₂O. Avviata terapia con acetazolamide (250 mg x 3/die) sospesa dopo 2 giorni per intolleranza (cefalea, vomito). Successivo benessere clinico; il controllo oculistico a distanza di alcune settimane mostrava una risoluzione quasi completa del papilledema; al campo visivo lieve riduzione della sensibilità generalizzata nell'emicampo inferiore.

Lo PC è un disordine caratterizzato da un aumento idiopatico della pressione intracranica ed è associato ad alcune condizioni quali l'obesità, la terapia con GH e con steroidi. Risulta più comune nelle giovani donne. Il meccanismo fisiopatologico sembra essere quello del ridotto riassorbimento del liquor, verosimilmente indotto in queste pazienti dall'aumentata produzione di estrone da parte degli adipociti. Le donne con sindrome di Turner assumono spesso terapia ormonale sostitutiva e presentano frequentemente bassa statura ed eccesso ponderale; risultano quindi a rischio aumentato di PC per le alterazioni nella produzione di estrogeni e progesterone e per l'obesità.

193 - CASO CLINICO: UNA PUBERTA' CHE NON TI ASPETTI

Chiara Mingotti (1) - Livia Grazzani (1) - Maria Rosa Cutrì (1) - Plebani Alessandro (1) - Raffaele Badolato (1) - Alba Pilotta (2)

Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (1) - Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (2)

B.O. é una paziente originaria del Burkina Faso, giunta alla nostra attenzione all'età di 7,75 anni per sospetta pubertà precoce con comparsa di pubarca all'età di 5 anni e mezzo e telarca da circa 6 mesi. Alla prima valutazione peso di 24,5 kg (50° centile), altezza di 116,7 cm (10°-25° centile), con range familiare di 167,75 cm (75°-90° centile) +/- 9 cm e stadi puberali B2PH2AH2. All'esame obiettivo, chiazza ipocromica sacrale e chiazza ipercromica scapolare destra. Non franchi dismorfismi.

ID: telarca/adrenarca precoci. Pubertà precoce centrale.

Si programma esecuzione di GnRH test ed esami ormonali con riscontro di picco di LH pari a 4,1 mU/ml e rapporto FSH/LH nettamente a favore dell'FSH (picco pari a 35,5 mU/ml), 17 beta estradiolo <10 pg/ml, 17OH progesterone 0,4 ng/ml. Esegue inoltre ecografia pelvica che mostra diametro longitudinale pari a 37 mm, rapporto corpo/collo 1 e studio età ossea che risulta corrispondente all'anagrafica.

Ripete a 6 mesi valutazione clinica ed ecografia pelvica con riscontro di regolare crescita staturale, ma aumento del diametro longitudinale dell'utero, che risulta pari a 41 mm. Si propone il GnRH test che mostra risultato sovrapponibile al precedente.

O. torna nel Paese d'origine e viene persa al follow up.

Rivediamo O. all'età di 10,33 anni. Benessere clinico. Non segnalati problemi scolastici. Alla visita presenta peso di 35,7 kg (75° centile), altezza di 131,3 cm (10°-25° centile), al di sotto del range familiare. Stadi puberali B3PH3AH3. Velocità di crescita pari a 5,5 cm/anno (50° centile), assenza di sport puberale. All'esame obiettivo aspetto un poco grossolano del volto, occhi allungati, orecchie lievemente ad impianto basso.

ID: Bassa statura costituzionale. Sindrome di Turner. Rasopatia. Displasia ossea.

Come primo accertamento genetico esegue cariotipo su 50 metafasi con riscontro di mosaicismo: una linea a 45 cromosomi con monosomia X (86%) e una linea a 47 cromosomi con trisomia X (14%). Si pone pertanto diagnosi di Sindrome di Turner e O. inizia follow up secondo PDTA.

Si discutono variabilità fenotipica in diverse etnie e presentazioni atipiche di condizioni cliniche ampiamente studiate.

presentatore > 35 anni

267 - CASO CLINICO: "NON SEMPRE LA PRIMA DIAGNOSI INDIVIDUATA È QUELLA CONCLUSIVA: UN CASO DI ASSETTO CROMOSOMICO COMPLESSO IN PAZIENTE CELIACA"

Marta Gagliardi (1) - Giulia Milano (1) - Enrica Bertelli (2) - Barbara Roviglione (2) - Andrea Secco (2) - Elena Borali (2) - Enrico Felici (2)

SCDU Pediatria, Ospedale Maggiore della Carità, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara, Italia (1) - SC Pediatria e DEA pediatrico, AO Ospedale Infantile SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia (2)

Presentazione del caso, storia clinica e sintomatologia

Riportiamo il caso di una bimba di 10 anni e 8 mesi valutata per bassa statura. In anamnesi scarso accrescimento fin dalla prima infanzia per cui circa 2 anni prima aveva eseguito esami basali per bassa statura con riscontro di celiachia.

Nata pretermine a 35 settimane da gravidanza gemellare mediante fecondazione assistita ICSI omologa, non consanguineità dei genitori. Peso alla nascita 2240g (AGA), lunghezza 41cm (<5°cent).

Alla valutazione auxologica statura 125.3cm (SDS-2.16), peso 35kg con BMI 22.4kg/m² (SDS1.79) target genetico 153.65cm (SDS-1.43), sviluppo puberale infantile; all'esame obiettivo non evidenza di tratti somatici suggestivi per quadri sindromici noti.

Ipotesi diagnostiche

Sindrome di Turner, mutazioni gene SHOX, GHD

Indagini di I e II livello

Al fine dell'inquadramento diagnostico, sono stati eseguiti esami ematochimici e ormonali basali con riscontro di FSH aumentato, anticorpi anti-transglutaminasi (tTG-IgA) negativi, funzionalità tiroidea nella norma con anticorpi anti-tiroide negativi. Eseguiti, inoltre, radiografia del carpo che mostrava un'età scheletrica avanzata di circa 2 anni rispetto all'età cronologica ed ecografia dell'addome con evidenza di genitali interni femminili di tipo infantile.

Data la negatività del titolo tTG-IgA, indicativa di buona adesione alla dieta priva di glutine, difficilmente il quadro di bassa statura poteva essere esclusivamente ascrivibile alla malattia celiaca, pertanto venivano eseguiti ulteriori approfondimenti. Il cariotipo rilevava un assetto cromosomico alquanto peculiare: 46, X + mar / 47, X, iso(X) (q10) + mar, in quadro di mosaicismo 30% - 70%. La presenza dello sbilanciamento genomico veniva quindi confermata mediante CGH-Array (delezione di Xp22.3-p11.21 della dimensione di 56,37 Mb).

Diagnosi ed eventuale terapia

Poiché il gene SHOX è localizzato a livello del braccio corto del cromosoma X (Xp), la delezione riscontrata risulta eziopatogenetica per la bassa statura della paziente, che pertanto avvierà la terapia con l'ormone della crescita (GH). Tuttavia, in relazione all'assetto cromosomico patologico complesso con mosaicismo, isocromosoma X e cromosomi marcatori, saranno necessari ulteriori approfondimenti citogenetici molecolari per indagare eventuali ulteriori geni coinvolti.

SURRENE

37 - CASO CLINICO: Arresto di crescita in lattante: deficit isolato di aldosterone.

benedetta mainetti (1) - enrico valletta (1)

AUSL Romagna, Osp. "G.B.Morgagni-L.Pierantoni", UO Pediatria., Forlì, Italia (1)

Liana viene ricoverata a sei mesi di vita per arresto della crescita.

I genitori provengono dalla Macedonia. L'anamnesi perinatale è nella norma, con peso gr 3778, lunghezza cm 51, circonferenza cranica cm 34, fenotipo femminile normale, in assenza di dimorfismi. Viene avviato l'allattamento al seno con buona tolleranza. Dal secondo mese di vita l'accrescimento cala progressivamente, in assenza di sintomi significativi: né vomito, né diarrea.

A sei mesi, al momento del ricovero, Liana presenta peso: gr 4992 (-3.27sds, WHO 2006), lunghezza cm 64 (-0.93sds, WHO 2006), circonferenza cranica cm 41 (-1.04sds, WHO 2006), non è disidratata, ma appare piuttosto astenica, l'obiettività clinica generale è nella norma. La PA è 75/55.

Vengono eseguiti esami ematochimici per valutare un malassorbimento, alterazioni del metabolismo, del profilo ormonale e vengono richieste indagini strumentali per escludere processi espansivi a livello cerebrale e addominale.

Gli esami all'ingresso evidenziano: iposodiemia (Na 128mMoli/L), ipocloremia (Cl 92mMoli/L), potassio ai limiti superiori (5.4mMoli/L), creatinina nella norma, modica acidosi metabolica. Avviata la perfusione EV con NaCl 0.9%, procediamo con ulteriori esami per lo studio del bilancio idrosalino: le osmolarità plasmatica e urinaria risultano più basse, il dosaggio della renina risulta particolarmente elevato: 2500 mUI/L (2.80-39), quello dell'aldosterone in range: 71 ng/L (12-240).

Il caso è quindi caratterizzato da arresto dell'accrescimento, associato a iposodiemia e a iperreninemia. Questi elementi indirizzano il sospetto clinico verso una patologia surrenalica, in particolare verso la SAG. Tuttavia i dosaggi di ACTH, del cortisolo, degli altri ormoni surrenalici, in particolare del 17-idrossiprogesterone (base e picco dopo stimolo con ACTH) risultano nella norma. Escludiamo quindi la SAG da deficit di 21-idrossilasi.

Consideriamo altre cause di scarso accrescimento: la Fibrosi Cistica, per la quale il test del sudore risulta normale, la S.di Bartter, che presenta iperreninemia, ma si caratterizza poi per un'alcalosi con marcata ipokalemia.

Con indagini ecografiche ed ecodoppler escludiamo altre cause di iperreninemia: nefropatia, adenoma surrenalico, stenosi dell'arteria renale.

La persistenza di livelli sempre molto elevati di renina con valore di aldosterone normale, ci indirizza comunque verso una diagnosi di anomalia a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Avviamo quindi la terapia con Fludrocortisone al dosaggio di 1mg/die.

Dopo 3 mesi di terapia il valore di renina si normalizza: 10.5 mUI/L (2.8-39), l'aldosterone è in range, la bimba ha presentato un adeguato recupero della crescita: il peso è gr 8260 (-0.06sds, WHO 2006), la statura è cm 71 (0.16sds, WHO 2006).

Proseguiamo quindi gli accertamenti e consideriamo, se pur molto raro, il "Deficit isolato di aldosterone", dovuto a mutazione del gene CYP11B2, che codifica per l'enzima aldosterone-sintetasi (P450C18) che media i tre stadi finali della sintesi di aldosterone, a trasmissione autosomica recessiva.

L'indagine genetica, eseguita all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, conferma questa ipotesi: "l'analisi di sequenza ha rilevato la variante c.554C>T (p.Thr185Ile) in omozigosi nel gene CYP11B2". La variante è classificata patogenetica e caratterizza il deficit enzimatico di tipo 2, cioè quello caratterizzato da bassi livelli di aldosterone, aumentati livelli di 18-OHB e di 18-OHDOC, come anche da aumentati livelli del rapporto 18-OHB/aldosterone.

La terapia viene confermata: Fludrocortisone 1-2mg/die in età pediatrica, dosaggio che potrebbe ridursi col passare degli anni.

85 - Efficacia e sicurezza dell'idrocortisone in granuli nel trattamento della CAH in pazienti pediatrici

Ginevra Sivieri (1) - Uta Neumann (2) - John Porter (1) - Richard Ross (3) - Oliver Blankenstein (2)
Diurnal Ltd, Cardiff Medicentre, Heath Park, Cardiff, CF14 4UJ, Cardiff, Regno Unito (1) - Charité
Universitaetsmedizin, Charité-Universitätsmedizin /Kinderendokrinologie/-diabetologie, Berlino, Germania (2)
- University of Sheffield, Department of Oncology and Metabolism, Sheffield, Regno Unito (3)

Obiettivi

Il trattamento dell'insufficienza surrenalica (AI) in pediatria è sempre stato complesso a causa della mancanza di preparati di idrocortisone con posologia adeguata all'età pediatrica. L'idrocortisone a rilascio immediato in capsule da aprire (Infacort) è l'unica terapia sostitutiva autorizzata e specificamente progettata per uso pediatrico con dosaggi da 0,5, 1 e 2 mg.

Questo studio clinico con Infacort su neonati e bambini con AI ha dimostrato di portare il cortisolo a livelli sovrapponibili a quelli dei bambini sani.

Metodi

Uno studio prospettico di fase III in aperto è stato condotto su 24 bambini di età compresa tra 0 e 6 anni con insufficienza surrenalica e iperplasia surrenalica congenita (CAH). È stata loro somministrata una singola dose di Infacort sotto forma di granuli secchi, direttamente dalla capsula o dal cucchiaino, seguita da una bevanda. L'endpoint primario era il cortisolo sierico a 60 minuti dalla somministrazione. Diciotto pazienti hanno partecipato allo studio di estensione fino a 2 anni in cui Infacort veniva somministrato a casa secondo la normale pratica clinica (3 volte al giorno) e l'endpoint primario era la sicurezza.

Risultati

La durata media del trattamento (intervallo) con l'idrocortisone in granuli era di 795 (1-872) giorni, con 150 visite di follow-up. Le dosi di idrocortisone sono state adattate in 40/150 visite, 32 basate su misurazioni salivari e 8 sui livelli ematici di 17-OHP. Dose mediana giornaliera di idrocortisone mg/m² (intervallo) all'ingresso e alla fine dello studio nelle tre coorti: 2-8 anni 11,9 (7,2-15,5) e 10,2 (7,0-14,4), da 1 mese a 2 anni 9,9 (8,6-12,2) e 9,8 (8,9-13,1), <28 giorni 12,0 (11,1-29,5), e 8,6 (8,2-13,7). Durante il periodo di studio sono stati valutati anche altezza e peso dei bambini con CAH trattati con idrocortisone in granuli per oltre 6 mesi. Non sono state osservate crisi surrenaliche nonostante 193 segnalazioni di eventi avversi, tutti causati da malattie tipiche dell'infanzia, senza sospetta correlazione con Infacort.

Conclusioni

Lo studio a lungo termine mostra l'efficacia e la sicurezza dell'idrocortisone in granuli come terapia per la CAH utilizzando dosi di idrocortisone al limite inferiore dell'intervallo di dosaggio raccomandato, senza mostrare trend di incremento o riduzione della crescita.

98 - CASO CLINICO: Miglioramento della prognosi staturale in paziente con diagnosi tardiva di sindrome adrenogenitale classica in terapia combinata con LHRH analogo e GH

Sara Ciccone (1) - Stefania Lasorella (1) - Benedetta Vestrucci (1) - Irene Ferri (2) - Stefania Pedicelli (3) - Marcello Stella (1)

Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale-Pediatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia (2) - UOC Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia (3)

T, 4 anni 3/12, viene inviato in ambulatorio per un adrenaarca notato un anno prima. La statura risulta 125.1 cm (+3.85 SDS, target height +0.70 SDS), il peso 25.1 kg (+2 SDS), lo stadio di Tanner G2-G3PH3, con volume testicolare 4 ml bilateralmente; l'asta è inizialmente pubere; lieve acne al volto. La pressione arteriosa è normale. L'età ossea risulta avanzata di circa 8 anni (12-13 anni G&P). Agli esami, 17OHP basale 158 ng/ml, renina 303.6 mUI/l (2.8-39), aldosterone 453 ng/l (12-240), normali livelli di sodio e di potassio. Picco di LH dopo test 5.3 UI/l, picco di FSH 1.9 UI/l. Nel sospetto di una sindrome adrenogenitale classica complicata da pubertà precoce centrale, viene avviata all'età di 4 anni 4/12 terapia sostitutiva con idrocortisone e fludrocortisone e terapia di blocco puberale con enantone con buona risposta clinica. Avviata inoltre a 5 anni 5/12 terapia con GH per migliorare la prognosi staturale, dietro autorizzazione della Commissione Regionale. Dall'indagine molecolare del gene CYP21A2, il paziente è risultato emizigote per la variante p.L173N. Il follow-up dopo circa 3 anni (7 anni 8/12) mostra statura 149.1 cm(+3.98 SDS), peso 43 kg (+2.18 SDS), VC 6.8 cm/anno, Tanner G3PH3, VT 2 ml bilateralmente con buon controllo clinico e metabolico. L'ultima età ossea eseguita mostra un avanzamento di 6 anni (13 anni 6/12 all'età di 7 anni 2/12), con notevole miglioramento della prognosi staturale.

Dai dati disponibili in letteratura, la terapia con GH da sola o in combinazione con LHRH analogo è in grado di migliorare la statura finale nei pazienti con sindrome adrenogenitale, con un guadagno staturale medio di circa 9-10 cm rispetto alla statura predetta iniziale. Nel nostro caso si è assistito ad un notevole rallentamento della maturazione ossea con mantenimento di una ottimale VC, il che fa presupporre un buon guadagno staturale al termine dell'accrescimento.

104 - CASE REPORT: ipocortisolismo da terapia topica con clobetasolo

Giulia Minelli (1) - Eleonora Miglio (1) - Tiziana Miraglia (1) - Alessandra Saccagno (2) - Simonetta Bellone (1) - Silvia Parlamento (1) - Roberta Ricotti (1) - Ivana Rabbone (1) - Antonella Petri (1)

Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (1) - PLS, ASL Biella, Biella, Italia (2)

Bambino di 11 anni, normopeso, stadi puberali G3 PH3, volume testicolare 8 mL dx 10 mL sn, giunge in Endocrinologia Pediatrica per incremento ponderale di 7 kg in due mesi e comparsa progressiva di foruncolosi su fronte e dorso, facies lunare e strie rubre agli arti inferiori.

Da circa due mesi terapia per fimosi con clobetasolo unguento 2,5 mL al mattino e 5 mL alla sera.

In considerazione della clinica si inizia decalage del cortisonico con 0,5 mL due volte al giorno per una settimana, poi 0,5 mL una volta al giorno per una settimana. Successivamente insorgono irsutismo dorsale e mentoniero e astenia. Si decide di ricoverare il paziente nel sospetto di sindrome di Cushing iatrogena.

Agli ematochimici eseguiti ancora in terapia, il cortisolo sierico risulta indosabile (< 0,2 microg/dL), con ACTH soppresso (3,8 pg/mL). Viene calcolato un HOMA di 4,11.

A sei giorni dall'inizio del decalage del clobetasolo, la cortisolemia è indosabile e la cortisoluria delle 24 ore è 0,1 mcg/L. Viene sospesa la terapia con il cortisonico topico e dopo due settimane esegue politest da stimolo (GHRH + Arginina, GnRH, ACTH mini), con assenza di risposta ad 1 mcg di Synacthen: cortisolo T30 5,5 mcg/dL (v.n. >18) e ACTH elevato (79,5 pg/mL); restanti valori di norma.

Pochi giorni dopo, il cortisolo basale risulta aumentato (6,4 mcg/dL).

Agli ematochimici di controllo a distanza di una settimana, cortisolemia 5,5 mcg/dL, cortisoluria 24 ore 0,6 mcg/L, ACTH 37,6 pg/mL, HOMA 1,68. La RMN encefalo con studio della regione ipotalamo-ipofisaria esclude una patologia neoplastica sottostante. All'ecografia dell'addome non emergono alterazioni ecotomografiche a carico dei surreni.

Il progressivo incremento del cortisolo e il rapido aumento dell'ACTH dopo la sospensione della terapia cortisonica hanno supportato la diagnosi di ipocortisolismo da inibizione dell'asse ormonale da elevato dosaggio di corticosteroide topico. È verosimile che l'applicazione mucosale abbia favorito l'assorbimento e l'azione sistemica. Questa eventualità è segnalata tra gli effetti collaterali del clobetasolo, ma non sono descritti casi in letteratura per la terapia topica della fimosi in bambini.

117 - CASO CLINICO: SINDROME ADRENOGENITALE QUANDO IL CASO SI COMPLICHA

Silvia Parlamento (1) - Valentina Mancioffi (1) - Milena Raffa (1) - Antonella Petri (1) - Bianca Rocca (1) - eleonora chiarle (1) - Ivana Rabbone (1) - Simonetta Bellone (1)

AOU Maggiore della Carità di Novara, SCDU Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, Italia (1)

Si presenta il caso di un bambino marocchino giunto presso la nostra struttura per presa in carico dopo trasferimento dal paese d'origine. Nato a termine, peso e lunghezza neonatale adeguati, in anamnesi si segnala diagnosi di sindrome adrenogenitale (SAG) alla nascita, pubertà precoce centrale all'età di 5 anni, intervento di plastica uretrale per correzione di ipospadia a 4 anni.

Alla prima valutazione presso il nostro ambulatorio il bambino aveva 8.9 anni, altezza di 147.8 cm (+ 2.7 SDS) con target genetico di 175.5 cm (+ 0.5 SDS) e peso di 34.5 kg (+ 0.5 SDS). Era in terapia con Idrocortisone a dosaggio di 6.5 mg/m²/die, Fludrocortisone a 1.5 µg/kg/die e Decapeptyl 11.25 mg trimestrale. L'esame clinico per apparati era negativo, fatta eccezione per un'iperpigmentazione cutanea non correlabile all'etnia del paziente e testicoli presentanti formazioni pseudonodulari palpabili e volume di circa 12-15 ml bilateralmente. Sono stati eseguiti esami ematochimici evidenziando elettroliti, renina, aldosterone ed androstenedione in range, ACTH superiore ai limiti (>1500 pg/ml v.n 3.6-60.5), testosterone superiore ai limiti (110.7 ng/dl v.n 0.0-26.0), deidroepiandrosterone solfato e 17 idrossiprogesterone superiori ai limiti (697.6 µg /dl e 1.23 ng/ml rispettivamente). Il test da stimolo con ormone di rilascio delle gonadotropine mostrava una risposta come da inibizione in corso di terapia frenante. La radiografia della mano descriveva un'età ossea avanzata di 3 anni rispetto a quella anagrafica. All'ecografia addome i surreni presentavano ecostruttura ipoecogena e disomogenea. L'ecografia testicolare evidenziava didimi dall'ecostruttura disomogenea con multiple formazioni nodulari ipoecogene bilaterali con aspetto regolarmente vascolarizzato. Queste lesioni sono riconducibili a testicular adrenal rest tissue, tessuto pseudotumorale causato dall'esposizione cronica a elevati livelli di ACTH. Il quadro biochimico-clinico era quindi indicativo di uno scarso compenso terapeutico e su questa base sono stati aumentati il dosaggio di Idrocortisone a 15 mg/m²/die e Fludrocortisone a 3 µg/kg con successiva normalizzazione dei valori di ACTH e testosterone nei successivi due mesi.

In conclusione questo caso ribadisce l'importanza di adeguare periodicamente il dosaggio della terapia farmacologica in corso di SAG per garantire corretto accrescimento e sviluppo puberale dei soggetti affetti e al contempo prevenire eventuali complicanze come quelle descritte nel nostro paziente.

180 - CASO CLINICO: Mutazione omozigote c.969T>G (p.Asn323Lys) in gemelli con iperplasia surrenalica congenita (CAH) da deficit di 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi

Enrica Bertelli (1) - Barbara Roviglione (1) - Andrea Secco (1) - Maria Chiara Strozzi (2) - Federica Mongelli (2) - Valeria Ghiglione (2) - Federico Schena (2) - Caterina Grosso (1) - Giulia Bracciolini (1) - Lorella Cattaneo (1) - Elena Borali (1) - Silvia Magrassi (1) - Simona Mellone (3) - Mara Giordano (3) - Enrico Felici (1)
SC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Infantile AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia (1) - SC Neonatologia - Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Infantile AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria, Italia (2) - Laboratorio di Genetica Umana, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (3)

Presentazione caso, clinica e sintomatologia:

Neonati di 33+1 settimane EG da gravidanza spontanea trigemellare.

Gemello: peso alla nascita 1930g, APGAR 9/10, respiro spontaneo, ittero (fototerapia). Riscontro di disturbo differenziazione sessuale (DSD), Prader IV: ipospadia perineale, micropene, abbozzo scrotale iperpigmentato, al cui interno si palpano formazioni ovalari. Urinocoltura positiva per *Klebsiella pneumoniae*. Segnalati rigurgiti, vomiti e scarso accrescimento, avviata alimentazione enterale mediante SNG per 15 giorni,

Gemella: peso alla nascita 1950 g, genitali esterni femminili normoconformati. Comparsa di difficoltà alimentari, vomiti e iponatremia (129 mEq/l) a una settimana di vita.

Entrambi i neonati hanno mantenuto pressione arteriosa normale, mai ipoglicemie.

Ipotesi diagnostiche

46XY DSD/46XX DSD

PAIS/CAIS

Deficit 5-alfa reduttasi

CAH con scarsa virilizzazione (es. deficit 3 beta-idrossisteroide deidrogenasi, 3 β -HSD)

Indagini I-II livello

Ematici:

- gemello: ACTH 1115pg/ml, cortisolo 2.9mcg/dl, 17OHP laboratorio >20pg/ml - screening >110pg/ml, DHEAS >1000ng/ml, D4androstenedione 15.80ng/ml, renina >500uIU/mL, aldosterone 54.7ng/dl), Na+ 133mEq/l, K+ 5.1mEq/l. AMH >20ng/ml, TSH, LH, FSH ns, testosterone totale 6.05ng/ml.
- gemella: ACTH 580pg/ml, cortisolo 4.1mcg/dl, 17OHP laboratorio >20pg/ml - screening 64 pg/ml, DHEAS 958ng/ml, D4androstenedione >10ng/ml; renina 756uIU/mL, aldosterone 14.6ng/dL, TSH, LH, FSH ns, 17beta estradiolo 51.5pg/ml, testosterone totale 6.29ng/ml, Na+ 129mEq/l), K+ 5,7mEq/l).

Ecografia addome:

- gemello: assenza di genitali interni femminili, evidenti due strutture ovalari iperecogene in corrispondenza dei genitali esterni; surreni normali.
- gemella: utero presente, ovaie difficilmente visualizzabili; surreni normali.

Indagini genetiche:

- Cariotipo: gemello 46XY, gemella 46XX
- Esoma clinico: variante c.969T>G (p.Asn323Lys) nel gene HSD3B2 in omozigosi in entrambi i pazienti, non descritta in letteratura. Genitori eterozigoti, non consanguinei, originari di piccolo paese del Marocco. Terzo gemello e due fratelli maggiori non affetti.

Diagnosi e terapia

Iperplasia surrenalica congenita con perdita di sali da deficit 3 β -HSD in gemelli con insufficienza surrenalica e scarsa virilizzazione nel maschio.

Terapia sostitutiva: idrocortisone e.v. 50 mg/m²/die con progressivo scalo, attualmente per os 15 mg/m²/die, fludrocortisone 0.1 mg/die, NaCl 2-5 mEq/kg/die. Accrescimento regolare.

Programmata correzione chirurgica dell'ipospadia in due tempi (10-12 mesi e 18-24 mesi).

187 - L'adattamento psicologico nei bambini e negli adolescenti con ISC

Sofia Vissani (1) - Franco D'Alberton (1) - Federico Baronio (1) - Rita Ortolano (1) - Giulio Maltoni (1) - Maria Teresa Assante (1) - Valeria Di Natale (1) - Antonio Balsamo (1) - Alessandra Cassio (1)

Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria, IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria, Bologna, Italia (1)

Obiettivi: Gli studi sull'iperplasia Surrenale Congenita (ISC) hanno evidenziato gli effetti neurocomportamentali dell'esposizione perinatale agli androgeni nelle pazienti femmine con ISC, quali aumentati comportamenti e maggior predisposizione per giochi e attività "maschili". Ci sono pochi studi sul funzionamento psicologico/psicopatologico dei pazienti con ISC in età evolutiva, con risultati controversi. Lo scopo del presente studio è valutare l'adattamento psicologico di bambini e adolescenti con ISC, considerando anche le influenze relative della gravità della malattia e/o dell'esposizione prenatale agli androgeni sullo stesso; ulteriore scopo è valutare la relazione tra gravità della malattia, adattamento psicosociale e percezione della malattia negli individui con CAH e nei genitori.

Metodi: Per la valutazione dell'adattamento psicologico abbiamo somministrato il CBCL ai genitori e il YSR ai ragazzi >11 anni. Il campione è formato da 92 bambini e adolescenti con ISC (48 femmine, età media 10.8 ± 3.8 ; 44 maschi, età media 11.3 ± 4.6), sia con forma classica (Virilizzazione semplice e Perdita di Sali) sia con forma non classica e i loro genitori. Il gruppo di controllo è composto da 96 bambini e adolescenti senza condizioni organiche in anamnesi e i loro genitori, reclutati come volontari (51 femmine, età media 10.2 ± 3.3 ; 45 maschi, età media 10.2 ± 1.1).

Risultati: Il funzionamento psicologico dei pazienti con ISC è comparabile con quello del gruppo di controllo. Nelle femmine con forma classica di ISC ci sono più comportamenti aggressivi rispetto alle femmine con forma non classica e del gruppo di controllo, con una significatività statistica ($p = .047$ e $p = .014$). Le adolescenti femmine con ISC ottengono punteggi più alti nella scala Problemi Internalizzanti e Ansia rispetto alle adolescenti di controllo. Inoltre, abbiamo trovato che i punteggi alla scala Problemi Totali del CBCL sono più alti quando i genitori considerano l'ISC una malattia.

Conclusioni: Pur confermando i risultati presenti in letteratura sui pazienti con ISC in età pediatrica, abbiamo visto come la percezione di malattia dei genitori e dei pazienti impatti sul benessere psicologico e sulla possibilità di attribuire segnali di disagio psicologico alla malattia. Intervenire sulla percezione di malattia con un sostegno psicologico ci sembrerebbe una buona via per ridurre la sofferenza emotiva associata alla ISC.

189 - CASO CLINICO: DIAGNOSI INSIDIOSA DI ALTERAZIONE DELLA FUNZIONALITA' SURRENALICA

Margherita Pontrelli (1) - Ludovica Aliberti (1) - Flaminia Fanelli (2) - Martina Rossi (3) - Marta Bondanelli (1) - Maria Chiara Zatelli (1) - Maria Rosaria Ambrosio (1)

Università degli Studi di Ferrara, Ospedale S. Anna Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Ferrara, Italia (1) - Università di Bologna, Policlinico S. Orsola, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UOC di Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, Bologna, Italia (2) - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ospedale S. Anna Ferrara, Dipartimento Oncologico e delle Medicine Specialistiche, UO di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Ferrara, Italia (3)

Riportiamo il caso di una ragazza di 15 anni giunta alla nostra osservazione per irsutismo, acne, oligomenorrea, obesità e marcata astenia. Menarca a 10 anni, cicli mestruali irregolari. Sviluppo psico-fisico regolare. I genitori non riferiscono assunzione di farmaci. Esame obiettivo: strie rubre su fianchi e braccia, adiposità viscerale, irsutismo, P5G5; Peso 68 Kg (90-97° centile), Altezza 164.5 cm (75-90° centile), BMI 25.7 kg/m²(90-97° centile). Gli esami eseguiti con chemiluminescenza mostravano bassi livelli di ACTH (4.6 pg/ml), cortisolo (7 ng/ml), DHEAS (26 ug/dl), Delta-4-androstenedione (0.7 ng/ml), Testosterone e 17OHP indosabili, cortisolo urinario 25 ug/die. Ripetendo i dosaggi con spettrometria di massa si riconfermano bassi livelli degli ormoni surrenalici. Dopo ACTH test (picco di cortisolo di 91 ng/ml) e RM sella con mdc negativa, inizia terapia con Cortone Acetato, con miglioramento dell'astenia.

Indagando ulteriormente l'assunzione di sostanze, i genitori riferiscono che la ragazza sta effettuando da circa 1 anno terapia disinfestante per pidocchi con shampoo a base di piretrine naturali. Consigliamo la sospensione del trattamento.

A 3 mesi dalla sospensione rileviamo: cortisolo 117 ng/ml, ACTH 17.9 pg/ml, testosterone 0.26 ng/ml, DHEAS 62.4 ug/dl, Delta-4-androstenedione 2.2 ng/ml, 17OHP 1.37 ng/ml, associati a regolarizzazione del ciclo mestruale, calo ponderale, miglioramento di irsutismo, acne e delle strie addominali. Dopo ripetizione ACTH test (picco cortisolo 200 ng/ml), sospendiamo terapia con Cortone acetato.

Ad un anno dalla sospensione dei trattamenti persistono il benessere clinico e la normalizzazione dei parametri biochimici.

Il quadro ormonale alla presentazione era compatibile con insufficienza glucocorticoidea ed androgenica di origine surrenalica da causa iatrogena. I pesticidi possono agire come "endocrine disruptors" modificando cinetica e sito di legame/azione di alcuni ormoni endogeni. Le piretrine possono legare i recettori ormonali steroidei agendo sia come agonisti che antagonisti determinando comparsa di segni/sintomi di eccesso e/o di carenza ormonale che possono manifestarsi contemporaneamente.

E' quindi sempre necessario indagare la presenza di interferenti endocrini che possano spiegare quadri clinici complessi. Sono necessari ulteriori studi per comprendere l'interazione tra molecole sempre più utilizzate nell'industria farmaceutica e cosmetica per intervenire tempestivamente e ridurre l'impatto sulla salute dei pazienti.

195 - CASO CLINICO: QUANDO L'ANAMNESI FA LA DIFFERENZA

Laura Marsiglio (1) - Chiara Mingotti (1) - Livia Grazzani (1) - Maria Rosa Cutrì (1) - Alessandro Plebani (1) - Raffaele Badolato (1) - Alba Pilotta (1)

Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (1)

L.O. è un bambino giunto alla nostra attenzione all'età di 3 mesi per accertamenti in merito ad eccesso ponderale ed ipocorticismismo. Nato a termine da parto cesareo per macrosomia fetale, dal secondo mese di vita ha mostrato un rapido incremento ponderale, associato a maggiore richiesta alimentare, assumendo un pasto ogni 2 ore. Su indicazioni della Curante ha eseguito un'ecografia addominale ed un'ecografia transfontanellare, risultate entrambe nella norma, ed esami ematochimici, con i seguenti risultati: ACTH 2 pg/ml (vr 7-63), cortisolo sierico 0,7 ug/d l (vr 4,8-19,5), fT4 12,50 ng/L, TSH 3,320 mIU/L, emocromo, elettroliti ed esame urine nella norma. Alla nostra prima valutazione il peso era 7,250 kg (90°-97° centile), la lunghezza 61 cm (50° centile). Segnalata facies lunare e pannicolo adiposo ben rappresentato. Restante obiettività nella norma. ID: Ipocorticismismo iatrogeno. Deficit congenito di ACTH. Deficit ormonale multiplo ipofisario, Negata in anamnesi assunzione di terapie cortisoniche per os o inalatorie, negata applicazione di creme. O. ha quindi eseguito ritmo ACTH-cortisolo (ore 8-12-15) che confermava quadro di ipocorticismismo, esami genetici per ipocorticismismo congenito (tuttora in corso di refertazione), LH, FSH e testosterone compatibili con minipubertà. Nel corso di un successivo colloquio con la famiglia, in presenza del padre, è emerso che, per dermatite della regione perineale, consigliati da un'amica di famiglia, era stata applicata quotidianamente, più volte al giorno, una crema a base di clobetasolo per circa un mese e mezzo. Questo dato ha orientato la diagnosi verso un quadro di soppressione dell'asse ipofisi-surrene indotto da agenti esogeni. In corso di un episodio di gastroenterite, si decideva di introdurre terapia sostitutiva con idrocortisone (preparazione galenica 1mg/ml) alla dose di 8 mg/m²/die in 3 somministrazioni, da ridurre gradualmente quando il bambino fosse tornato in stato di benessere per favorire la ripresa della funzione ipofisaria. Questo caso dimostra come anche un'anamnesi mirata possa essere ulteriormente approfondita. Età autore < 35 anni

211 - CASO CLINICO: Deficit di aldosterone sintasi, una causa rara di perdita di sali

Federico Baronio (1) - Paola Sogno Valin (2) - Irene Bonomelli (2) - Rita Ortolano (1) - Soara Menabò (3) - Laura Serra (2) - Alessandra Cassio (1) - Andrea Pession (1)

IRCSS AOU S. Orsola-Malpighi, Programma di Malattie endocrino-metaboliche UO Pediatria, Bologna, Italia (1)
- AUSL IMOLA, UOC di Pediatria, Imola, Italia (2) - IRCSS AOU S. Orsola-Malpighi, UO Genetica Medica, Bologna, Italia (3)

Nato a termine da parto cesareo (peso 2945 gr), ricoverato a 1 mese per difficoltà all'alimentazione associata a vomito, stato soporoso, scarso accrescimento ponderale (+200gr), aspetto distrofico e disidratazione associati a iponatremia (124 mmol/l) resistente alla correzione con soluzioni idroelettrolitiche e potassiemia di 6 mEq/l.

Gli accertamenti evidenziavano cortisolemia ridotta (10 e 14 ng/ml, ACTH non disponibile) e 17OHProgesterone normale. Alla luce dei valori ridotti di cortisolo sono stati effettuati: TSH, FT4, FSH, LH, PRL, testosterone e somatomedina risultati nella norma; renina attiva elevata (>550 microU/ml vn 4,2-59,7) e aldosterone ridotto (11,8 ng/dl vn 3,7-31). All'ecografia addome non alterazioni a carico dei surreni.

Nel sospetto di insufficienza surrenalica il paziente veniva trasferito presso centro di terzo livello ed iniziava terapia con idrocortisone (10 mg/m²/die), fludrocortisone (0.075 mg/die) e cloruro di sodio (3 g/die) con normalizzazione degli elettroliti e ripresa della crescita ponderale nei giorni successivi.

Nel sospetto di ipoplasia surrenalica congenita, è stata eseguita l'analisi del gene NROB1(DAX1), risultata negativa e successivamente del gene CYP11B2 (aldosterone sintasi) che ha evidenziato la presenza di variante patogenetica c.1066C>T (ereditata dalla madre) + VUS c.1151G>A (ereditata dal padre).

Alla luce della diagnosi molecolare, nel corso dei successivi 10 mesi è stata progressivamente ridotta ed infine sospesa la terapia con idrocortisone. Il test al Synachten 250 mcg ha evidenziato una normale produzione di base e dopo stimolo di cortisolo associata a livelli brillanti di corticotropina di base e pertanto è stata sospesa definitivamente la terapia con idrocortisone. La terapia con fludrocortisone è stata adeguata in base a pressione arteriosa (sempre nella norma), elettroliti e renina sierici. Il bambino ha mostrato all'ultimo controllo buon accrescimento staturale ponderale.

Il deficit di aldosterone sintasi è una causa rara di perdita di sali in epoca neonatale. Durante il work up diagnostico è opportuno iniziare rapidamente il trattamento steroideo oltre alla supplementazione con cloruro di sodio. Nel deficit di aldosterone sintasi, la produzione di cortisolo non è interessata, tuttavia nel nostro paziente si è reso necessaria seppure per un periodo transitorio una terapia con idrocortisone oltre alla quella con fludrocortisone.

216 - Gestione in urgenza dei pazienti pediatrici affetti da ipocorticismo: un PDTA condiviso Tra Endocrinologia Pediatrica e Pediatria d'Urgenza

ENRICA ABRIGO (1) - EMANUELE CASTAGNO (2) - CLAUDIA BONDONE (2) - ANTONIO URBINO (2) - UMBERTO CATTINI (3) - STEFANO FERRARO (4) - PATRIZIA MATARAZZO (5) - LUISA DE SANCTIS (5)

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO - OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA, TORINO, Italia (1) - PEDIATRIA D'URGENZA - PRONTO SOCCORSO - O.B.I, OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA - CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO, TORINO, Italia (2) - SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE DEL BAMBINO DELLA MADRE E DELL'ADULTO, UNIVERSITA' DI MODENA E REGGIO EMILIA, MODENA, Italia (3) - SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO, TORINO, Italia (4) - SSD ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA - CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO, TORINO, Italia (5)

In pazienti affetti da ipocorticismo la crisi surrenalica rappresenta un'emergenza clinica che può presentarsi all'esordio o durante situazioni di stress; è causa di significativa morbidità e mortalità. Dati di letteratura stimano un'incidenza di crisi surrenalica di 5-10 episodi/100 pazienti/anno e 1/200 episodi associati a esito infausto. Il riconoscimento delle situazioni a rischio ed il tempestivo adeguamento della terapia steroidea possono ridurre gli episodi e gli esiti correlati. Una gestione adeguata di questi pazienti in pronto soccorso (PS) richiede il riconoscimento immediato di segni e sintomi, fattori scatenanti, profilo biochimico ed un tempestivo trattamento.

Obiettivi: indagare il fenomeno, il riconoscimento precoce e la gestione terapeutica dei pazienti affetti da ipocorticismo in un PS pediatrico, valutando le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e biochimiche dei pazienti affetti da ipocorticismo primario e secondario noto o all'esordio, afferenti presso il PS per scompenso metabolico o per crisi surrenalica; quindi valutare la gestione terapeutica in regime di emergenza e l'aderenza alle raccomandazioni presenti in letteratura.

Metodi: studio retrospettivo su pazienti affetti da ipocorticismo primario e secondario seguiti presso il Dipartimento di Endocrinologia Pediatrica OIRM ed afferenti presso il PS OIRM dal 2012 al 2021 per scompenso metabolico o per esordio di malattia.

Risultati: su 90 pazienti affetti da ipocorticismo seguiti c/o Endocrinologia OIRM, nel periodo considerato, si sono registrati 93 accessi in PS di 33 pazienti noti già in terapia sostitutiva (20 affetti da ipocorticismo primario e 13 da ipocorticismo secondario) ed 8 all'esordio di patologia. Le crisi surrenaliche hanno riguardato prevalentemente gli esordi di malattia mentre i pazienti cronici hanno manifestato prevalentemente squilibri metabolici che hanno richiesto supporto idro-elettrolitico ed adeguamento della terapia steroidea.

Conclusioni: la crisi surrenalica rappresenta un'emergenza endocrinologica che, seppur rara, può presentarsi in PS come esordio di malattia o come scompenso in pazienti noti. Grazie ai dati in nostro possesso, definire un PDTA condiviso fra Endocrinologia Pediatrica e Pediatria d'Urgenza sarà utile per il riconoscimento precoce e per un tempestivo trattamento dei bambini affetti da ipocorticismo che giungono in PS per scompenso metabolico.

Autore < 35 anni.

TIROIDE

7 - “Non-thyroidal illness syndrome” in bambini con sindrome infiammatoria multisistemica correlata ad infezione da SARS-CoV-2

Valeria Calcaterra (1) - Rossella Lamberti (2) - Claudia Viggiano (2) - Chiara Mameli (2) - Roberta Grazi (2) - Virginia Rossi (2) - Paola Baldassarre (2) - Valeria Tranfaglia (2) - Gianvincenzo Zuccotti (2)

Università degli Studi di Pavia, Ospedale dei bambini Vittore Buzzi Milano, Pavia/Milano, Italia (1) - Università degli Studi di Milano, Ospedale dei bambini Vittore Buzzi Milano, Milano, Italia (2)

Obiettivi La recente letteratura supporta un’interazione tra disfunzione tiroidea e infezione da SARS-CoV-2. In età pediatrica è stata descritta una sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) secondaria all’infezione da Coronavirus 19. In questi pazienti si riscontrano delle alterazioni significative nella funzionalità della tiroide. L’obiettivo dello studio è stato determinare le variazioni della funzionalità tiroidea e la sua potenziale correlazione con gli indicatori di severità della MIS-C.

Metodi sono stati retrospettivamente valutati 26 bambini e adolescenti (19 maschi e 7 femmine, età media di 9.87 ± 4.36 anni) affetti da MIS-C secondo la classificazione proposta dal Center of Diseases Control and Prevention (CDC), ricoverati dal 15 Novembre 2020 al 9 Gennaio 2021 presso l’Ospedale Vittore Buzzi, Milano, Italia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione della funzionalità tiroidea. È stato inoltre utilizzato uno score di valutazione della severità del coinvolgimento multisistemico. L’analisi statistica è stata realizzata tramite l’analisi delle componenti principali (PCA).

Risultati: 24 pazienti del campione hanno sviluppato una “Non-thyroidal illness syndrome”. In 16 pazienti è stata riscontrata l’alterazione di un solo ormone mentre negli altri sono state individuate diverse combinazioni di alterazioni ormonali. Nella maggior parte dei casi (16/24) il profilo biochimico presentava una riduzione isolata dei livelli di FT3 e solo in un caso la riduzione dei livelli di FT3 è stata associata ad elevazione del TSH. Per l’analisi statistica tramite PCA, la prima dimensione è costituita dalle variabili correlate al danno d’organo e all’infiammazione (PC1), il secondo asse comprende i valori di FT3, FT4 e Colesterolo Totale (PC2) e il terzo asse (PC3) comprende l’insieme di variabili correlate alle caratteristiche metaboliche (Trigliceridi, Colesterolo HDL e Triglyceride and Glucose index). Gli ormoni tiroidei sono correlati al profilo lipidico e all’insulino-resistenza. È stata inoltre identificata una correlazione tra elementi del catabolismo e lo score di valutazione della severità della MIS-C.

Conclusioni: Le alterazioni della funzionalità tiroidea sono comuni nei pazienti affetti da MIS-C, come meccanismo di adattamento e di risparmio energetico in una condizione di malattia severa e ipercatabolismo. Un profilo endocrinologico basale potrebbe essere utile per migliorare la definizione clinica di MIS-C e prevedere il follow-up e la prognosi a lungo termine.

12 - Gozzo neonatale disormonogenetico in ipotiroidismo associato a nuove mutazioni dei geni della tireoglobulina e SLC26A4

Rossella Lamberti (1) - Claudia Viggiano (1) - Chiara Mameli (1) - Roberta Grazi (1) - Virginia Rossi (1) - Paola Baldassarre (1) - Luigina Spaccini (1) - Sara Gatto (2) - Gianluca Lista (2) - Gianvincenzo Zuccotti (1) - Valeria Calcaterra (3)

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Milano, Italia (1) - Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano, SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Milano, Italia (2) - Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Milano, Italia (3)

Presentazione del caso, storia clinica e sintomatologia

Paziente traferito presso la nostra Terapia Intensiva Neonatale a 11 ore di vita per massa cervicale.

Nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza complicata da diabete gestazionale in dietoterapia e ipotiroidismo in terapia sostitutiva.

In anamnesi, genitori egiziani consanguinei e 3 zii paterni sottoposti ad asportazione di massa cervicale in età pediatrica. Ecografie fetali nella norma.

Peso: 3250g. Lunghezza: 51 cm. Circonferenza cranica: 34 cm. Apgar 10-10.

Alla prima valutazione riscontro di voluminosa massa cervicale.

Ipotesi diagnostiche

In diagnosi differenziale: gozzo, emangioma/linfangioma, teratoma, amartoma, igroma cistico, timo ectopico, cisti branchiale del collo, cisti del dotto tireoglossale, neuroblastoma cervicale e meningocele.

Indagini di I e II livello

Ecografia cervicale: gozzo tiroideo (diametro anteroposteriore lobo destro 2.5 cm e sinistro 2.2 cm). TSH >100 mIU/L (v.n. 1-6.5), FT3 6.6 pmol/L (v.n. 4.1-8.1), FT4 6.4 pmol/L (v.n. 10.3-19.9), autoanticorpi negativi e iodio su urine nella norma.

Radiografia del ginocchio: assenza di ossificazione del nucleo dell'epifisi tibiale.

Screening audiologico negativo.

Indagine genetica con next generation sequencing (NGS).

Diagnosi ed eventuale terapia

Veniva posta diagnosi di gozzo in ipotiroidismo e intrapresa terapia con levo-tiroxina.

Ad approfondimento diagnostico, l'analisi dei geni associati a ipotiroidismo congenito (DUOX2, DUOX2, FOXE1, GLIS3, IYD, NKX2-1, NKX2-5, JAG1, PAX8, SLC5A5, SLC26A4, TG, TPO, TSHR) evidenziava due mutazioni: alterazione in omozigosi nell'esone 45 del gene della tireoglobulina (TG) (c.7813 C>T p.Arg2605Stop, NM_003235, Chr8(GRCh37):g.134128911C>T) e alterazione in eterozigosi nell'esone 15 del gene SLC26A4 (c.1682 G>A p.Gly561Asp, NM_000441Chr7(GRCh37):g.107340595G>A). L'analisi genetica dei genitori mostrava che la prima mutazione è stata ereditata da entrambi, mentre la seconda dalla madre.

Veniva confermata la diagnosi di gozzo neonatale da disormonogenesi in ipotiroidismo associato a nuove mutazioni della tireoglobulina e del SLC26A4.

Il gozzo è una causa non comune di massa cervicale, raramente associato a ipotiroidismo congenito.

Le mutazioni riscontrate nel nostro paziente, non precedentemente riportate in letteratura, sono state classificate come varianti di incerto significato. Tuttavia, l'associazione della mutazione in omozigosi del gene TG e della mutazione in eterozigosi del gene SLC26A4, potrebbe essere responsabile della disormonogenesi e giustificare il quadro clinico.

43 - Associazione tra livelli sierici di tireotropina entro i limiti di normalità e rischio cardio-metabolico in bambini obesi.

Angelo Tropeano (1) - Domenico Corica (1) - Selenia Lorenza Curatola (1) - Alessandra Li Pomi (1) - Celeste Casto (1) - Giorgia Pepe (1) - Malgorzata Wasniewska (1)

Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva, Unità di Pediatria, Messina, Italia (1)

Obiettivo: Valutare l'associazione tra livelli sierici di TSH, tiroxina libera (FT4) e fattori di rischio cardio-metabolici in una coorte di bambini obesi eutiroidei.

Metodi: Sono stati inclusi 491 bambini obesi eutiroidei di età media pari a 9.93 ± 2.90 anni. Sono stati esclusi i soggetti con obesità di origine genetica e/o endocrinologica, diabete, ipo-/ipertiroidismo subclinico o manifesto, patologie croniche, ipertensione arteriosa oppure in trattamento farmacologico cronico. Ciascun paziente è stato sottoposto a valutazione auxologica e laboratoristica comprensiva di TSH, FT4, OGTT e profilo lipidico, da cui sono stati ricavati i seguenti indici: HOMA-IR, HOMA-B, rapporto trigliceridi-colesterolo HDL (TG/HDL-c), rapporto colesterolo totale-HDL-c (Tc/HDL-c), indice aterogenico plasmatico (AIP), indice insulinogenico, area sotto la curva glicemica (AUCglu) ed insulinemica (AUCins).

Risultati: La concentrazione sierica media di TSH è risultata pari a 2.31 (range 0.48-5) mU/L, quella di FT4 a 16.62 (range 12-22) pmol/L. Duecentoventicinque pazienti (45.8%) avevano un livello sierico di TSH nei limiti alti della norma (TSH 2.3-5.0 mU/L), tra questi 151 soggetti (67.1%) avevano una obesità grave (BMI ≥ 2.5 deviazioni standard (DS) secondo le curve dell'OMS). Concentrazioni sieriche più elevate di TSH erano associate con valori aumentati di BMI-SD (B = 0.067, p=0.012), Tc (B = 2.860, p=0.040), LDL-C (B = 3.017, p=0.022), rapporto Tc/HDL-c (B = 0.080, p=0.046), HOMA-IR (B = 0.376, p=0.009), AUCglu (B = 4.636, p=0.021) e AUCins (B = 19.501, p=0.022) dopo opportuni aggiustamenti per alcune variabili confondenti (sesso, età, stadio puberale, HOMA-IR, BMI-SD). Inoltre i livelli di TSH erano positivamente correlati con BMI-SD (rs=0.113; p=0.012), Tc (rs = 0.121; p=0.008), LDL-c (rs = 0.104; p=0.031), TG/HDL-c (rs = 0.104; p=0.033), Tc/HDL-c (rs = 0.134; p=0.005) insulina plasmatica a digiuno (rs = 0.114; p=0.012), HOMA-IR (rs = 0.123; p=0.007), HOMA-B (rs = 0.133; p=0.004), AUCglu (rs = 0.178; p=0.005), AUCins (rs = 0.122; p=0.045) ed AIP (rs = 0.100; p=0.040).

I livelli sierici di FT4 erano negativamente associati con BMI-DS (B = -0.044, p=0.000) e negativamente correlati con la glicemia plasmatica a digiuno (rs = -0.110; p=0.016).

Conclusioni: Nei bambini obesi eutiroidei livelli plasmatici aumentati di TSH sono associati ad un profilo cardio-metabolico svantaggioso.

48 - IPOTIROIDISMO CONGENITO NEGLECT

Beatrice Messini (1)

U.O.Pediatria, San Giovanni Battista, Foligno, Italia (1)

Beatrice Messini U.O.Pediatria Ospedale San Giovanni Battista -Foligno (PG)

PRESENTAZIONE DEL CASO ,STORIA CLINICA E SINTOMATOLOGIA Giunge alla nostra attenzione nel Gennaio 2021 un bambino di 7 aa 1/12:E.O.: Altezza cm.83 (- 3 SDS) Peso Kg.12 (- 3 SDS). Bozze frontali, naso a sella, micrognatia, facies grossolana, pelle secca, ipertrofia gastrocnemi, lingua protudente , ernia ombelicale, pianto rauco. Non cammina ma mantiene la posizione seduta. Emette grugniti udito e vista nella norma. APR :(difficoltosa per barriera linguistica) Nazionalità rumena , genitori non consanguinei, nato a termine da parto spontaneo, sifilide in gravidanza non trattata. Dopo due mesi dalla nascita è stata fatta diagnosi di " ipotiroidismo congenito" Trattamento con L-Tiroxina (25 ucg/die) Il papà riferisce che non ha assunto la terapia costantemente perché " era più nervoso e dormiva poco" In Italia da un anno IPOTESI DIAGNOSTICHE Ipotiroidismo congenito neglect INDAGINI DI I LIVELLO: TSH = 2049.00 uUI/ml (v.n. 0.34-5.60) FT4 = 0.29 ng/dl (v.n. 0.60-1.12) ECG= R.S. FC 104bpm QTc =435 msec. Consigliata terapia sostitutiva quotidianamente. Nei controlli successivi effettuati ogni 40 gg progressivamente si aumenta il dosaggio dell' L-Tiroxina con progressiva riduzione dei valori del TSH (564.30-108.60-42.62) ed incremento del FT4 (0.37-0.68 - 0.87) Al controllo del Maggio 2021 Altezza cm. 90 Peso Kg. 13.300 . Migliorate le condizioni generali. Cammina da solo senza appoggio, sorride quando si parla con lui, ridotto l'aspetto grossolano del volto. Riesce a pronunciare parole come mamma e papà. Alvo e diuresi regolari. Si alimenta adeguatamente. Il papà riferisce che da quando assume la terapia è più "agitato- vuole uscire , tocca tutto " Attualmente assume L-Tiroxina al dosaggio di :50 ucg x 4 gg /settimana e 75 ucg per 3 gg/settimana . Purtroppo ,per il periodo legato alla pandemia , sono in programma approfondimenti diagnostici con esami strumentali CONCLUSIONI La mal gestione e forse la non conoscenza e la sottovalutazione della patologia hanno portato ad una condizione di "cretinismo" che ormai con l'avvento degli screening neonatale non si osserva più

49 - CASO CLINICO: nuove varianti geniche nei geni DUOX2 e NPTX1 in due sorelle affette da ipotiroidismo congenito

Anastasia Ibba (1) - Chiara Guzzetti (1) - Agnese Murianni (1) - Letizia Casula (1) - Luca Persani (2) - Sandro Loche (1)

ARNAS Brotzu, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Cagliari, Italia (1) - Auxologico San Luca, Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, milano, Italia (2)

introduzione

L'ipotiroidismo congenito transitorio (ICT), è caratterizzato dalla normalizzazione delle alterate concentrazioni neonatali di tireotropina (TSH) e di tiroxina (T4). Circa il 17%-40% dei bambini diagnosticati tramite lo screening neonatale presenta ICT. E' raccomandata la somministrazione di Levo-tiroxina (L-T4) ad alte dosi (10-15 µg/kg/die) il più precocemente possibile anche nei casi di ICT. I bambini con tiroide in situ dovrebbero essere rivalutati dopo i 3 anni di età per definire se si tratta di ICT o permanente. Diverse varianti geniche sono state descritte associate all' ICT. Tra queste si ritrovano mutazioni a carico del gene DUOX2 (15q15.3). Il gene NPTX1 (Neuronal Pentraxin 1, 17q25.3), esclusivamente localizzato a livello del SNC probabilmente regola la differenziazione cellulare dei neuroni dalle cellule staminali pluripotenti. Ad oggi non è stata riportata alcuna associazione tra NPTX1 e l'IC.

Case report

Due sorelle nate nel 2013 e 2017 da gravidanze normodecorse, sono risultate affette da IC allo screening neonatale. Il valore sierico di tireoglobulina è risultato nel range di normalità e l'ecografia tiroidea ha mostrato una normale ghiandola in situ. Entrambe le sorelle dall'esordio della malattia hanno necessitato piccole dosi di L-T4 (≈2 µg/kg/die) per mantenere i valori di fT4 e TSH nel range di normalità. La next generation sequencing ha mostrato la presenza della variante missenso in omozigosi del DUOX2 p.A297S (c-G889T) nell'esone 8 (rs 755241413, MAF<0.01), e della variante missenso in eterozigosi del NPTX1 p.L95V (c.C283G) nell'esone 1 (rs371219313, MAF<0.01) in entrambe. Al raggiungimento del terzo anno di età la terapia sostitutiva è stata sospesa. Durante il follow up la sorella maggiore ha mostrato valori di TSH lievemente superiori al range (<10 µU/ml) con normale fT4, mentre la piccola, 3.2 anni, ha appena sospeso la terapia.

Conclusioni

Due nuove varianti geniche in DUOX2 e NPTX1 sono state riscontrate in due sorelle affette da IC. Mentre le varianti nel gene DUOX2 sono state precedentemente descritte nell'IC, il significato e la patogenicità della variante del gene NPTX1 non sono descritti e richiedono ulteriori studi.

54 - Storia naturale dell'ipotiroidismo congenito: cosa è cambiato negli ultimi vent'anni?

Patrizia Bruzzi (1) - Silvia Ciancia (2) - Valentina Donini (3) - Laura Lucaccioni (1) - Simona Filomena Madeo (1) - Barbara Predieri (4) - Lorenzo Iughetti (4)

Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, U.O. Pediatria, Modena, Italia (1) - Università di Modena e Reggio Emilia, Scuola di Specializzazione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, U.O. Pediatria, Modena, Italia (2) - Università di Modena & Reggio Emilia, Facoltà di Medicina, Modena, Italia (3) - Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, U.O. Pediatria, Modena, Italia (4)

Obiettivi:

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una condizione ben nota che, negli ultimi decenni, ha acquisito un ruolo di grande rilevanza nella patologia neonatale: l'aumento della sua incidenza sembra non solo correlato a una maggiore sensibilità delle tecniche di screening, ma anche all'aumento di nascite premature. L'obiettivo dello studio è quindi di descrivere la storia naturale di IC negli ultimi due decenni.

Metodi:

Raccolta retrospettiva di dati anamnestici, antropometrici (altezza SDS, BMI SDS), laboratoristicostrumentali (livelli plasmatici di TSH, fT4, ecografia tiroidea) e terapeutici (dosaggio levotiroxina) di tutti i casi di IC diagnosticati tramite screening neonatale da gennaio 2000 a gennaio 2020 ai seguenti tempi: nascita (T0), 3 anni d'età (T1), inizio della pubertà (T2) e raggiungimento della statura finale (T3). La popolazione di studio è stata divisa in IC persistente (pIC) e IC transitorio (tIC) in base all'andamento clinico e biochimico a T1.

Risultati:

Sono stati arruolati 78 pazienti (51% femmine, 71% caucasici) con diagnosi di pIC nel 73% dei casi (9% agenesia, 19% ectopia, 9% ipoplasia tiroidea, 63% tiroide in situ). A T0, il gruppo pIC presentava caratteristiche biochimiche e terapeutiche più severe rispetto a tIC (TSH 126.18 ± 181.68 vs 43.25 ± 29.57 $\mu\text{IU/ml}$, $p < 0.04$; dosaggio iniziale di levotiroxina 8.62 ± 8.80 vs 5.73 ± 2.52 mcgr/kg/die, $p < 0.04$). La percentuale di nati pretermine era pari al 10.5% in pIC e 28.6% in tIC ($p < 0.04$). Nel gruppo pIC al T0, il gruppo di nati pretermine ha presentato livelli di TSH ridotti rispetto ai neonati a termine (34.85 ± 20.86 vs 131.08 ± 191.73 $\mu\text{IU/ml}$, $p < 0.04$), una maggiore incidenza di anomalie della tiroide (50% vs. 29%) e la necessità di un dosaggio iniziale di levotiroxina maggiore (14.75 ± 24.29 vs 6.83 ± 3.78 mcgr/kg/die, $p < 0.04$).

Conclusioni:

I nostri dati confermano l'incremento dell'incidenza di pIC con tiroide in situ rispetto a quanto storicamente descritto. Elevati livelli di TSH e di levotiroxina alla nascita sembrano predittivi di pIC. L'IC nei nati pretermine è più spesso transitorio, ma sembra avere un pattern specifico quando persistente. Questo sembra determinato dalla presenza di uno specifico setting funzionale metabolico nei prematuri che coinvolge l'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e dell'ormonogenesi, carenze nutrizionali, incremento del metabolismo tissutale e possibili terapie concomitanti.

69 - CASO CLINICO: Un caso di Sindrome di Refetoff: difficoltà diagnostiche e terapeutiche

andrea scozzarella (1) - rita ortolano (2) - Soara Menabò (3) - Federico Baronio (2) - Andrea Liotta (4) - Alessandra Cassio (5)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Italia, bologna, Italia (1) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCSS Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola e Malpighi, Bologna, Italia (2) - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O. Genetica Medica, IRCSS Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola e Malpighi, Bologna, Italia (3) - Dipartimento di Pediatria, Università di Palermo, Palermo, Italia (4) - Programma di malattie endocrino-metaboliche, U.O. Pediatria, IRCSS Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola e Malpighi, Alma Mater Studiorum, Bologna, Italia (5)

Introduzione: La Sindrome di Refetoff o sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (THR) è una rara condizione caratterizzata da elevati livelli di ormoni tiroidei associati a normali/elevati livelli di TSH. Il fenotipo molto variabile, dato dalla combinazione di segni ipo ed ipertiroidismo, è dovuto alla differente espressione dei recettori tiroidei nei vari tessuti. Caso clinico: nata a 35 settimane di EG per distacco di placenta, genitori non consanguinei. Adattamento perinatale normale. Anamnesi familiare positiva per disabilità intellettiva, disturbi comportamentali e distiroidismo. Al 10° mese di vita, per rallentamento accrescitivo, eseguiva valutazione della funzionalità tiroidea presso altro centro con riscontro di normali valori di TSH, aumento di fT4 (3.4 pg/ml, v.n. 0.93-1.7) e di fT3 (7.97 pg/ml, v.n. 2-4.4), auto anticorpi tiroidei negativi ed ecografia tiroidea nella norma. I successivi controlli eseguiti presso il centro di appartenenza mostravano quadro clinico-laboratoristico stabile. Giunge al nostro Centro all'età di 7 anni con il seguente quadro: peso 17,5 Kg (< 3° percentile), altezza 115 cm (10° percentile), iperattività, tachicardia (FC 106 bpm), valori di PA > 90° centile. Intrapresa terapia con propanolo con normalizzazione della FC. Agli esami di funzionalità tiroidea riscontro di frazioni libere elevate (fT4 33.2 pg/ml, v.n. 5.5-12, fT3 9.5, v.n. 2.4-4) con livelli di TSH inappropriatamente normali. L'analisi genetica ha rilevato mutazione in eterozigosi p.R438H del gene THRB, ereditata dalla madre. Discussione: la THR può essere dovuta a difetto delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei, dei recettori nucleari degli stessi o delle deiodinasi. La mutazione più frequente è a carico del recettore nucleare dell'ormone tiroideo (TRβ). Il trattamento è caso specifico, per ottenere un equilibrio tra sintomi da over-stimolazione dei tessuti che esprimono il TRα come il cuore ed il SN e quelli da sotto-stimolazione dei tessuti che esprimono prevalentemente i TRβ (fegato, ipofisi). La variante patogenetica p.R438H del gene THRB si localizza nella regione del recettore che lega l'ormone tiroideo. Mutazioni in tale regione sono risultate responsive al 3,3',5-triiodothyroacetic acid (TRAC), un metabolita degli ormoni tiroidei, ad alta affinità per il TRβ mutato. La nostra paziente potrebbe giovare del trattamento con TRAC, attualmente non in commercio in Italia.

76 - ADIPOSITY REBOUND PRECOCE IN BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO DIAGNOSTICATO MEDIANTE SCREENING NEONATALE

TOMMASO AVERSA (1) - DOMENICO CORICA (1) - CECILIA LUGARÀ (1) - MARIA FRANCESCA MESSINA (1) - GIORGIA PEPE (1) - MALGORZATA WASNIEWSKA (1)

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO E DELL'ETÀ EVOLUTIVA, UNIVERSITÀ DI MESSINA, MESSINA, ITALIA (1)

OBIETTIVI

Valutare il timing dell'adiposity rebound (AR) ed identificare i fattori che lo hanno influenzato in una coorte di bambini con CH diagnosticata mediante screening neonatale e trattati con levotiroxina.

METODI

In questo studio monocentrico retrospettivo, abbiamo incluso i pazienti con IC permanente diagnosticati dal 1994 al 2012, trattati con levotiroxina dal primo mese di vita e seguiti fino a 8 anni di età. Abbiamo suddiviso la popolazione in sottogruppi in relazione all'indice di massa corporea (BMI) a 8 anni (normale e obesità/sovrappeso, BMI \geq 85o percentile) e all'eziologia dell'IC (disgenesia e disormonogenesi). Il BMI ad ogni età e l'età dell'AR sono stati confrontati con i riferimenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Sono state esaminate la correlazione di età e BMI all'AR con BMI a 8 anni, gravità iniziale dell'ipotiroidismo e dosaggio iniziale di levotiroxina.

RISULTATI

Sessantanove pazienti (44 femmine) con IC permanente sono stati reclutati in questo studio. L'età all'AR era rispettivamente di $3,44 \pm 1,36$ nei maschi e di $3,36 \pm 1,21$ nelle femmine, significativamente inferiore rispetto ai riferimenti OMS (5,0 anni nei ragazzi e 5,6 anni nelle ragazze, $p < 0,001$ per entrambi i sessi). L'età all'AR ha mostrato una significativa correlazione negativa con il BMI a 8 anni ($r = -0,274$, $p < 0,05$). Non c'erano correlazioni significative tra i tempi dell'AR e la funzione tiroidea iniziale o il dosaggio iniziale di levotiroxina. BMI all'AR e all'età di 8 anni erano correlati positivamente ($r = 0,460$, $p < 0,001$). La prevalenza di obesità/sovrappeso a 8 anni era del 29%. Il BMI all'AR era $16,69 \pm 1,34$ kg/m² nel sottogruppo obesità/sovrappeso e $15,63 \pm 1,28$ kg/m² nel sottogruppo BMI normale ($p < 0,01$). Il BMI a 8 anni di età era $22,38 \pm 1,84$ kg/m² nel sottogruppo obesità/sovrappeso e $17,04 \pm 1,68$ kg/m² ($p < 0,001$). Età all'AR, BMI all'AR e BMI all'età di 8 anni non differivano tra i 47 pazienti con disgenesia e i 22 con disormonogenesi.

CONCLUSIONI

I bambini con IC permanente hanno presentato un AR significativamente più precoce rispetto agli standard di riferimento dell'OMS, che può portare ad un rischio aumentato di obesità. L'AR precoce non era correlato alla gravità iniziale dell'ipotiroidismo né all'eziologia della CH.

80 - Un neonato con gozzo

Patrizia Cristiana Macellaro (1) - Daniele Spiri (1) - Elena Peroni (1) - Fabio Petroni (1) - Maria Plantamura (1) -
Antonia Ruscitto (1) - Laura Maria Pogliani (1)
ASST Ovest Milanese, Ospedale di Legnano, Legnano, Italia (1)

Nasce a 41+2 settimane di gestazione da genitori consanguinei di origine pakistana; gravidanza complicata da diabete gestazionale in dietoterapia. PN 3130g (10-25°centile) – L 49cm (25° centile) – CC 34cm (25-50°centile), Apgar 9/10, decorso neonatale fisiologico. Allo screening neonatale riscontro di TSH 210.23 microU/ml, confermato da un valore di TSH su siero pari a 483.4 microU/ml – FT4 2.3 pg/ml indicativo di un quadro di grave ipotiroidismo congenito. Al controllo clinico pre-terapia, a collo esteso, evidenza di tumefazione in sede di loggia tiroidea, compatibile con gozzo. L'ecografia tiroidea conferma la presenza di ghiandola in sede. In VI^a giornata di vita iniziata terapia sostitutiva con Levo-Tiroxina in formulazione liquida alla dose di 13.8 mcg/kg/die, ottenendo normalizzazione del valore di FT4 (18.8 pg/ml) dopo una settimana e del TSH (0.43 microU/ml) dopo 1 mese dall'inizio della terapia. Nella norma le valutazioni auxologiche e di sviluppo neuro-motorio nel corso del follow-up con regressione dell'evidenza clinica di gozzo a circa 4 mesi di vita. In considerazione del valore elevato di TSH e del riscontro di ghiandola tiroidea in sede, nel sospetto di ipotiroidismo secondario a disormonogenesi è stata eseguita indagine genetica molecolare (NGS) che ha evidenziato due diverse alterazioni: 1) c.1230 G>A (p.Trp410STOP) in omozigosi a livello dell'esone 8 del gene TPO – 2) c.1189G>A (p. Ala397Thr) in omozigosi a livello dell'esone 8 del gene TPO. L'alterazione di p.Trp410STOP è una variante di nuova identificazione mai descritta in letteratura. La sostituzione genera un codone di STOP che interrompe precocemente la proteina; varianti della stessa natura nel gene TPO vengono associate a deficit di perossidasi tiroidea e vengono classificate come patogenetiche. L'alterazione p.Ala397Thr è invece una variante rara presente nel database NCBI 1000 Genomes Browser ma mai descritta in letteratura. Tale variante viene classificata come VUS (Variant of Uncertain Significance). In corso l'analisi genetica molecolare nei genitori. Durante il primo anno di follow-up è stato ottenuto un adeguato compenso della funzionalità tiroidea con un dosaggio di Levo-Tiroxina pari a 4.2 – 5.3 mcg/kg/die; al controllo ecografico eseguito a un anno evidenza di "ghiandola aumentata di volume ad ecostruttura diffusamente ipoecogena".
Età presentatore > 35aa

93 - TIROIDITE DI HASHIMOTO: FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DALL'INFANZIA ALL'ETA' ADULTA

Francesco David (1) - Letizia Casula (2) - Chiara Guzzetti (2) - Anastasia Ibba (2) - Sandro Loche (2)
Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, S.O.C Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Presidio Ospedaliero "Santa Maria della Misericordia", Udine, Italia (1) - A.O. Brotzu, S.S.D. Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Cagliari, Italia (2)

1Francesco David, 2Letizia Casula, 2Chiara Guzzetti, 2Anastasia Ibba, 2Sandro Loche
1 S.O.C Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Presidio Ospedaliero "S. Maria della Misericordia", A.S.U.F.C., Udine, Italia, 33100
2S.S.D. Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", A.O. Brotzu, Cagliari, Italia, 09121

Introduzione

Numerosi studi hanno valutato l'evoluzione della tiroidite di Hashimoto (TH) sia in età pediatrica che negli adulti. Tuttavia, sono limitati i dati circa la progressione della malattia dall'infanzia all'età adulta.

Obiettivo

Scopo dello studio è quello di descrivere l'evoluzione della funzionalità tiroidea in bambini e adolescenti con TH dall'età pediatrica all'età giovane adulta.

Pazienti e Metodi

La diagnosi di TH è stata definita dalla presenza di autoanticorpi anti-tireoperossidasi e/o autoanticorpi anti-tireoglobulina associati al tipico pattern ecografico ipoecogeno-disomogeneo. Sono stati esclusi pazienti con cromosomopatie. Sono stati raccolti i dati anamnestici, clinici e di laboratorio di 131 bambini (età mediana: 10.5 (3.33-17.5) anni, 104 femmine) in occasione della prima visita, durante il follow-up e all'ultima visita presso il servizio di endocrinologia pediatrica (età mediana: 18 (10.33-33.5) anni). Per 50 pazienti sono stati raccolti i dati all'ultima visita presso il servizio di endocrinologia dell'adulto (età mediana: 25.25 (18.91-37.16) anni, 39 femmine).

Risultati

Tra la prima e l'ultima visita pediatrica (intervallo mediano di 7.33 (0.5-21) anni), abbiamo rilevato la persistenza di eutiroidismo nell'82% dei pazienti (n=80). Il 5 e l'11.25% sono progrediti verso l'ipotiroidismo subclinico (IS) o l'ipotiroidismo conclamato (IC), rispettivamente. Tra i 33 pazienti con IS alla prima visita, il 36.4% è tornato in eutiroidismo, il 9.1% ha mantenuto tale condizione e il 54.5% ha mostrato un'evoluzione in IC. Al termine del periodo compreso tra l'ultima visita pediatrica e quella endocrinologica (durata mediana di 7.42 (0.42-17) anni), il 70.4% di 27 soggetti eutiroidi è rimasto tale e il 25,9% ha sviluppato un IC. Considerando l'intervallo complessivo tra prima visita pediatrica e ultima visita endocrinologica (durata mediana: 14.25 (11.75-21.5) anni), il 58,6% di 29 pazienti eutiroidi è rimasto tale, il 38% ha sviluppato un IC. L'82,4% di 17 pazienti con IS è progredito verso l'IC.

Conclusioni

I risultati del nostro lavoro dimostrano che l'eutiroidismo persiste nell'82,5% dei casi durante l'età evolutiva, nel 70,4% durante l'età giovane adulta e nel 58,6% dopo un follow-up a lungo termine. L'eutiroidismo e l'IS progrediscono rispettivamente verso l'IC nel 38 e nell'82,4% dei casi. Sono necessari ulteriori studi per definire i fattori predittivi dell'evoluzione verso l'ipotiroidismo.

100 - Ruolo della Next Generation Sequencing nella diagnosi eziologica dell'ipotiroidismo congenito con tiroide in sede

Valeria Di Natale (1) - Rita Ortolano (1) - Soara Menabò (2) - Ilaria Bettocchi (1) - Alice Marzatico (3) - Giuseppina Deiana (3) - Simona Ferrari (2) - Andrea Pession (1) - Alessandra Cassio (1)

Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, U.O. Pediatria, IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (1) - U.O. Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (3)

Il ruolo patogenetico di fattori genetici nell'ipotiroidismo congenito (IC) è ormai ampiamente noto. La costante evoluzione delle tecniche di genetica medica offre oggi l'opportunità di ottenere una diagnosi eziologica in pazienti affetti da IC con difetti genetici in geni target.

Abbiamo condotto un'analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS) di 18 geni target (DUOX2, DUOX2, FOXE1, GLIS3, IGSF1, IYD, NKX2-1, NKX2-5, PAX8, SLC16A2, SLC26A4, SLC5A5, TG, THRA, THRB, TPO, TSHB, TSHR) in un campione selezionato di pazienti con IC.

Abbiamo arruolato 41 pazienti (25 maschi, 16 femmine) con IC e tiroide in sede (TS), identificati mediante screening neonatale dal 2003 al 2015, con IC permanente dopo rivalutazione della diagnosi.

Sono stati esclusi pazienti con anomalie cromosomiche e pazienti in cui non era disponibile un consenso informato.

Il sequenziamento NGS è stato effettuato mediante lo strumento Ion Torrent S5 Life Technology.

Varianti alleliche (AV) con MAF <0,05 sono state incluse e classificate mediante Varsome: AV benigne e probabilmente benigne sono state escluse.

Sono state identificate 36 AV in 23/41 pazienti (56%): 13 presentavano una AV, 7 2 AV e 3 3 AV; i restanti 18 sono risultati wild-type.

25/36 AV sono state riscontrate in geni coinvolti nella sintesi ormonale: 11 (30,5%) DUOX2; 9 (25%) TG, 3 TPO, 1 SLC26A4, 1 SLC5A5.

10/36 in geni implicati nella morfogenesi: 8 (22,2%) TSHR, 1 GLIS3, 1 FOXE1.

1/36 nel gene IGSF1 implicato nella funzione ipotalamo-ipofisaria.

Il 50% delle AV (18/36) è stata classificata come VUS, il 28% (10/36) come patogenetica e il 22% (8/36) come probabilmente patogenetica, secondo le linee guida dell'ACMG.

In 7 pazienti (19,4%) abbiamo riscontrato una forma oligogenica.

Tra i pazienti con >1 AV, 3/10 presentavano un'eterozigosi composta sullo stesso gene con un quadro di IC più severo (\uparrow TSH, \downarrow fT4 alla diagnosi) rispetto ai pazienti con forma oligogenica.

Nonostante la natura preliminare dei risultati, nel 56% dei pazienti con IC e TS abbiamo riscontrato almeno una AV di probabile significato patogenetico.

Attualmente sono in corso ulteriori indagini (ricerca di CNV e analisi delle regioni regolatorie) che consentiranno di aumentare la detection rate e chiarire ulteriormente i meccanismi alla base dell'IC.

125 - CASO CLINICO: Ipertiroidismo neonatale asintomatico, trattare o non trattare?

Irene Bonomelli (1) - Samuele La Meldola (2) - Paola Sogno Valin (1) - Laura Serra (1)

AUSL IMOLA, U.O.C di Pediatria , Ospedale Santa Maria delle Scaletta, Imola, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (2)

M. è nata da madre affetta da Sclerosi Multipla in terapia con Alemtuzumab che ha sviluppato ipertiroidismo con TRAb positivi (21,8 UI/L primo trimestre) trattato con metimazolo e sostituito con propiltiuracile ad inizio gravidanza.

Nata a 37+5 SG da TC urgente, peso 3265 gr (73°p.le) , ipotonica e iporeattiva alla nascita è stata ventilata con nCPAP per 5 minuti (APGAR 7-9), ipoglicemia a 30 minuti (14 mg/dl) per cui è stata trasferita in patologia neonatale.

A quattro giorni di vita gli esami ematici evidenziavano TSH sopresso (0,14 microU/ml, vn 0,25-4,5), FT4 aumentato (40,3 pg/ml, vn 5,5-12), FT3 5,1 pg/ml (vn 2,4-4) e TRAb positivi (43,3 UI/L). La bambina presenta scarsa tolleranza alimentare con vomito, imputabile anche al quadro di sofferenza. Veniva intrapresa terapia con metimazolo (0,5 mg/kg/die) con buona risposta biochimica (FT4 dopo 24 ore dall'inizio terapia pari a 33,6 pg/ml; dopo 5 giorni di terapia TRAb 39,1 UI/L, FT4 8,9 pg/ml, FT3 2,8 pg/ml e TSH 3,03 microU/ml).

È stato quindi intrapreso follow-up serrato con progressiva riduzione del metimazolo. A due settimane di terapia (metimazolo 0,3 mg/kg/die, TRAb 23,8 UI/L) rilevato repentino viraggio verso l'ipotiroidismo (TSH 44,17 microUI/ml, FT4 3,4 pg/ml, FT3 2,4 pg/ml) che richiesto di riduzione terapeutica più veloce con progressiva normalizzazione della funzionalità tiroidea.

A un mese, ridotta la terapia per TRAb 14,5 UI/L in eutiroidismo (0,06 mg/kg/die), si è riscontrato lieve rialzo di FT4 (12,4 pg/ml) ed FT3 (4,9 pg/ml) che ha richiesto piccolo incremento terapeutico (0,1 mg/Kg/die). In considerazione del bassissimo dosaggio terapeutico, della graduale riduzione dei TRAb e della normalità della funzionalità tiroidea la terapia è stata sospesa a 2m6g (TRAb a 2 m25g 2 UI/L, a 3 m negativi).

Come emerge dalla letteratura e considerando la rapida evoluzione verso l'ipotiroidismo persiste il dubbio sulla reale necessità di trattare pazienti asintomatici con ipertiroidismo biochimico sebbene, come mostrato nel nostro caso, sia stato necessario rimodulare i già molto bassi dosaggi del metimazolo anche aumentandoli nella fase di riduzione anticorpale.

136 - Arresto della crescita staturale in bambini con grave ipotiroidismo primario autoimmune ed iperplasia ipofisaria, senza gozzo.

Domenico Corica (1) - Anna Malgorzata Kucharska (2) - Francesco Vierucci (3) - Mariella Valenzise (1) - Alessandra Li Pomi (1) - Gerdi Tuli (4) - Jessica Munarin (4) - Beata Pyrzak (2) - Graziano Cesaretti (5) - Tommaso Aversa (1) - Malgorzata Wasniewska (1)

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva "G. Barresi", Università degli Studi di Messina, Messina, Italia (1) - Dipartimento di Pediatria ed Endocrinologia, Università degli Studi di Varsavia, Varsavia, Polonia (2) - UO di Pediatria, Ospedale San Luca, Lucca, Italia (3) - Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia (4) - Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italia (5)

Obiettivi

L'ipotiroidismo severo prolungato nella tiroidite di Hashimoto (HT) è una causa rara di iperplasia ipofisaria (PH) nei bambini. Obiettivo dello studio era quello di valutare le caratteristiche cliniche, bioumorali e radiologiche di pazienti con deficit di crescita e PH dovuta a grave ipotiroidismo acquisito.

Metodi

Sono state valutate le caratteristiche cliniche (statura, peso, BMI), bioumorali (funzionalità tiroidea, tropine ipofisarie, profilo lipidico, funzionalità epatica e renale) e radiologiche (ecografia tiroidea, RM cerebrale) alla diagnosi di HT.

Risultati

Dieci bambini (11 anni, 8–14.8; 4 maschi) sono stati valutati presso 4 centri di endocrinologia pediatrica per arresto (nel 70% dei pazienti) o rallentamento significativo della crescita staturale. Altezza e BMI alla diagnosi di HT erano rispettivamente - 2.0 SDS (-3.58–0.78) e 1.12 SDS (0– 3.1). La differenza tra i valori mediani dell'altezza e l'altezza target era di 1.5 SDS. In nessun paziente era stato documentato gozzo. La RM cerebrale, eseguita per escludere lesioni espansive intracraniche, documentava l'aumento volumetrico dell'adenipofisi in tutti i bambini (650 mm³, 504-1965). La diagnosi di HT ed ipotiroidismo veniva stata posta dopo valutazione bioumorale (mediana e IQR: TSH 981 mIU/L, 236.6-1648; FT4 3.1 pmol/L, 0.5-6.2; anticorpi anti-tireoperossidasi 809 IU/ml, 88.8-4480; anticorpi anti-tireoglobulina 352 IU/ml, 15.5-2040) ed ecografica [volume tiroideo ridotto (40%) o normale (60%) associato a parenchima diffusamente ipoecogeno]. Tutti i pazienti sono stati trattati con levotiroxina (2 mcg/kg/giorno).

Venivano, inoltre, documentate iperprolattinemia ed ipocortisolemia rispettivamente nel 60 e nel 40% dei casi. L'IGF-1 era > - 2 SDS nel 50% dei pazienti; nei due pazienti sottoposti a test di stimolazione, l'ormone della crescita risultava subnormale. Il 70% dei pazienti aveva alti livelli di colesterolo totale ed LDL e il 50% alti livelli di trigliceridi e transaminasi.

Conclusioni

Questa è la più ampia coorte pediatrica con ipotiroidismo severo in pazienti HT con PH, in cui il principale segno di presentazione era l'arresto della crescita. La PH, la cui patogenesi è da ricondurre verosimilmente alla transdifferenziazione delle cellule somatotrope ipofisarie in cellule tireotrope, non è tuttavia sempre correlata a IGF-1 inferiore ai limiti della norma anche in presenza di alterazione della crescita staturale. Questo segno clinico potrebbe correlarsi con il fenotipo atrofico di HT.

194 - CASO CLINICO: DIAGNOSI SEMPLICI IN TEMPI DIFFICILI

Francesca Vetrugno (1) - Chiara Mingotti (1) - Maria Rosa Cutri (1) - Livia Grazzani (1) - Alessandro Plebani (1)
- Raffaele Badolato (1) - Alba Pilotta (1)
Spedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia (1)

K. è un bambino italiano di origine tunisina di 10,53 anni che si presenta presso il nostro Ambulatorio per rallentamento della crescita staturale da circa 2 anni con progressivo incremento ponderale. Riferisce saltuari episodi di cefalea, astenia e alvo tendenzialmente stitico. Alla prima valutazione peso di 33,8 kg (50°-75° centile, CDC), altezza di 131,8 cm (10° centile, CDC), con range familiare di 177,15 cm (50°-75° centile, CDC) +/- 10 cm, SPAN/altezza di 1,02 e stadi puberali: G2PH2AH1 testicoli 8 cc bilateralmente. All'esame obiettivo, emergono cute diffusamente secca e tiroide palpabile. Non dismorfie.

ID: patologie endocrinologiche (deficit di GH, ipotiroidismo, ipercorticism) primarie o secondarie.

Si programmano esami ematochimici ormonali, studio età ossea, test da stimolo per ormone della crescita e risonanza magnetica encefalo. Quest'ultima evidenzia un processo espansivo endo e sovrasellare, di 18x16x11 mm, iso-intenso all'adenoipofisi in T1, con omogeneo enhancement, che stira verso l'alto il peduncolo ipofisario dislocando cranialmente l'adenoipofisi: in prima ipotesi riferibile ad un macroadenoma ipofisario. Tuttavia, gli esami ematochimici mettono in luce valori di TSH superiori a 1000 mUI/L, FT4 indosabile e positività agli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi, mentre la radiografia del carpo riscontra un ritardo di crescita ossea di circa 2 anni. Esegue valutazione cardiologica ed ecocardiografia, risultate nella norma, ed ecografia tiroidea, che evidenzia una ghiandola di volume nei limiti con ecostruttura disomogenea e leggero diffuso incremento della vascolarizzazione intraparenchimale. Si intraprende, dunque, terapia ormonale sostitutiva con L-tiroxina a 0,40 mcg/kg/die e si richiede rivalutazione della massa ipofisaria alla luce di quanto emerso, ponendola in diagnosi differenziale con iperplasia dell'ipofisi secondaria a grave ipotiroidismo primario. Il paziente viene successivamente rivalutato ambulatorialmente ogni 5-6 giorni, con ripetizione degli esami ematochimici di funzionalità tiroidea, controllo clinico e monitoraggio pressorio, ed il dosaggio con L-tiroxina viene progressivamente incrementato. Al controllo RMN a due mesi e mezzo dall'inizio della terapia, si riscontra riduzione del volume ipofisario, di dimensioni leggermente superiori alla norma, con enhancement omogeneo, peduncolo in asse e cisterna sovrasellare libera.

Si discutono le problematiche diagnostiche e terapeutiche di patologie comuni durante la recente emergenza sanitaria.

215 - LA DIAGNOSI DI IPOTIROIDISMO CONGENITO AI TEMPI DELLA PANDEMIA DA SARS-CoV-2: L'ESPERIENZA DELLA CLINICA PEDIATRICA DI PALERMO

Giovanni Corsello (1) - Antonio Capodicasa (2) - Filippo Collura (1) - Barbara Gramaglia (3) - Maria Liuzzo Scorpo (3) - Rosaria Amato (4) - Maria Cristina Maggio (3)

Dipartimento Universitario PROMISE "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Università di Palermo, Palermo, Italia (1) - U.O.S. Gestione Qualità e Rischio Clinico, ARNAS Palermo, ARNAS, Palermo, Palermo, Italia (2) - Dipartimento universitario PROMISE "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Università di Palermo, Palermo, Italia (3) - Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", ARNAS Palermo, ARNAS Palermo, Palermo, Italia (4)

Obiettivi

La pandemia da SARS-CoV-2 ha severamente compromesso i programmi di assistenza sanitaria, specie in casi in cui l'accesso alle cure ha richiesto tempi brevi, non programmabili.

Lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito (IC) rientra fra queste necessità assistenziali, con cooperazione fra componenti di un team multi-specialistico.

E' indispensabile l'integrazione fra medici e infermieri professionali, con competenze ed esperienza in ambito neonatologico.

Metodi

Abbiamo valutato l'attività integrata diagnostico-terapeutica del nostro centro di Endocrinologia Pediatrica, nel periodo gennaio 2020-aprile 2021, corrispondente alla diffusione del SARS-CoV-2 in Italia.

Risultati

Su un totale di 21300 neonati sottoposti a screening neonatale, sono stati screenati 1122 neonati con un TSH > 6. Fra questi, 75 neonati (7%) avevano un incremento del TSH sul secondo spot e/o su siero (48 M, 27 F, età gestazionale: 38.3 ± 1.3 w; p.c. neonatale: 3154 ± 121 gr). Il TSH al primo screening era 12.5 ± 21 ; il TSH su siero all'accesso presso il nostro centro, prima di un eventuale terapia con L-tiroxina, era 37.1 ± 77.5 .

Fra questi, 25 (33%) hanno presentato la normalizzazione di TSH, fT3 e fT4, valutati su siero al momento della valutazione presso il nostro centro e, pertanto, non hanno iniziato la terapia con L-tiroxina.

I neonati ai quali è stato confermato un livello di TSH, fT3, fT4 patologico, avevano un'età all'inizio della terapia sostitutiva con L-tiroxina di 17 ± 3 gg. Fra questi pazienti, 2 con agenesia tiroidea; 3 con ipoplasia tiroidea, 25 con tiroide in situ. 4 hanno iniziato terapia oltre 22 gg ma non in relazione al lockdown: 1 proveniva da altra provincia, tutti e 4, comunque, con TSH < 10 al primo screening, e solo successivamente hanno presentato livelli di TSH francamente patologici.

Conclusioni

Il follow-up terapeutico è stato realizzabile, nonostante le limitazioni numeriche relative agli accessi in ospedale, grazie ad un programma di telemedicina, coordinato con i pediatri di famiglia.

La strategia del team multi-specialistico, costruito attorno alle esigenze del piccolo paziente sottoposto a screening neonatale, ha garantito tempistica, coordinazione dei ruoli e affidabilità di una presa in carico efficace ai fini terapeutici e del follow-up.

218 - Malattia di Basedow-Graves con gozzo e crisi tireotossica in bambina di due anni

Mirella Scipione (1) - Nicola Corciulo (1) - Giuliana Marcella Cardinale (1)

asl lecce, Sacro Cuore Gesù UOC Pediatria, Gallipoli, Italia (1)

Caso clinico: Malattia di Basedow-Graves con gozzo e crisi tireotossica in bambina di due anni

Caso clinico: bambina di 2 aa+ 2/12, presenta cardiopalmo (FC 165 bpm), disturbi del sonno, iperattività, arresto della crescita ponderale. Anamnesi familiare materna positiva per ipertiroidismo, trattato con radioiodio e ablazione, circa 18 mesi prima della gravidanza.

Vengono eseguite indagini di primo e secondo livello che evidenziano:

funzionalità tiroidea: TSH: <0,004 UI/ml, Ft4 3,55 ng/dl

Ricerca anticorpi antiTSH recettore: 10,50 UI/l (v.n. Fino a 1); anticorpi anti tireoperossidasi 213 UI/ml (v.n. fino a 35) e anti tireoglobulina: 81,10 UI/ml (v.n. Fino a 40)

Ecografia tiroide: ghiandola aumentata di volume, normoecogena.

La piccola inizia trattamento con Metimazolo 0,5 mg/kg/die, successivamente portato a dosaggio di 0,34 mg/kg/die, Inderal 10 mgx 3vv/die con buona risposta al trattamento terapeutico, sospeso dopo circa 6 mesi di terapia.

Nel corso del follow-up la bambina ha presentato accrescimento staturo-ponderale regolare. Aumento costante del gozzo tiroideo nonostante il buon controllo terapeutico della funzione tiroidea. All'ultimo controllo ecografico ghiandola aumentata di volume (lobo sin 9,3 ml, lobo destro 9,3 ml, istmo 5,3 mm) struttura disomogenea, non formazioni nodulari, non linofnodi patologici.

Anti TSH rec: 24,48 UI/ml. TSH 3,250, FT4 0,67. Aggiunta alla terapia in atto L-Tiroxina a 0,8mcg/kg/die, in attesa di terapia ablativa chirurgica.

228 - Da miopatia a ipotiroidismo severo passando per il lockdown

Benedetta Vestrucci (1) - Sara Ciccone (1) - Pietro Ferrario (2)

AUSL Romagna, Osp. Bufalini - U.O. Pediatria e Terapia intensiva neonatale, Cesena, Italia (1) - Scuola di specialità di Pediatria Università degli studi di Ferrara, Osp. S. Anna di Ferrara, Ferrara, Italia (2)

E. 3 anni 10/12, viene inviato a valutazione neuropediatrica in Ottobre 2020 per ipotonia, ritardo del linguaggio e impaccio motorio. Nel sospetto di una malattia neuromuscolare eseguiva esami ematici con riscontro di CPK 1000 U/L. Dato il riscontro di rallentamento accrescitivo, ipersensibilità al freddo e stipsi ostinata, presenti da circa 1 anno, eseguiva inoltre funzionalità tiroidea con riscontro di severo ipotiroidismo, per cui veniva inviato a visita endocrinologica. E era nato a termine di gravidanza normodecorsa. Adattamento perinatale nella norma; PN 3975 g. Screening neonatali normali. Familiarità per tiroidite autoimmune (madre e zia paterna) e Morbo di Basedow (nonna paterna).

Alla visita: altezza 100.2 cm (25° centile, target >97°), peso 15.5 kg (25°), VC<-3 SDS, PA 66/44 mmHg, FC 60/min, tiroide non palpabile, prepubere, non dismorfismi. Agli esami: TSH 816 µU/ml, FT4 0,14 ng/dl, FT3 0,11 ng/l, AbTG>4.000 KU/L, AbTPO>600 KU/L, AbTSHr negativi, AST 53 U/L, CPK 829 U/L, Colesterolo 225 mg/dl. L'ecografia della tiroide evidenziava ghiandola in sede con ecostruttura disomogenea, non apprezzabili formazioni nodulari; l'ECG mostrava bradicardia sinusale; l'ecocardiografia documentava un modesto versamento pericardico. Avviava terapia con dosi crescenti di levotiroxina; attuale dosaggio 3.2 mcg/kg/die; successiva ripresa della crescita (all'ultimo controllo, 4 anni 6/12, altezza 110 cm, 75°, peso 15.7 kg, 3-10°, VC 14.6 cm/anno, +7.29 SDS), graduale miglioramento dal punto di vista motorio, del linguaggio e regolarizzazione dell'alvo. Risoluzione del versamento pericardico al controllo a 2 settimane; normalizzazione delle CPK a un mese dall'avvio della terapia.

Le caratteristiche cliniche della tiroidite di Hashimoto in età pediatrica sono molteplici e spesso sfumate. Le più frequenti: rallentamento accrescitivo, ritardo della maturazione ossea, ipotonia, stipsi, umore depresso, intolleranza al freddo, ingrandimento cardiaco (versamento pericardico, dilatazione cardiaca), bradicardia; agli esami, aumento di colesterolo e trigliceridi, aumento di CPK. E, che presentava un quadro di ipotiroidismo severo clinicamente evidente, rappresenta un caso emblematico di grave ritardo diagnostico legato alla pandemia, che ha procrastinato i bilanci di crescita. Per la stessa ragione, come effetto collaterale del lockdown si è osservato un aumento degli esordi in chetoacidosi dei bambini con DM1.

233 - CASO CLINICO: Test di assorbimento di Levotiroxina (L-T4) in una adolescente nota per severo ipotiroidismo refrattario dopo tiroidectomia totale

Gaia Vincenzi (1) - Marina Di Stefano (1) - Marco Abbate (1) - Giulia Tarantola (1) - Graziano Barera (1) - Maria Cristina Vigone (1)

U.O. Pediatria, Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia (1)

CASO CLINICO: Test di assorbimento di Levotiroxina (L-T4) in una adolescente nota per severo ipotiroidismo refrattario dopo tiroidectomia totale

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia. Presentiamo il caso di una ragazza di 14 anni con ipotiroidismo iatrogeno severo refrattario alla terapia con alte dosi di L-T4.

All'età di 10 anni veniva posta diagnosi di ipertiroidismo autoimmune (FT4 > 6ng/dL, FT3 8 pg/mL, TSH < 0,01 mcU/mL, TRAb > 40 U/L) e impostata terapia con Metimazolo (0.5mg/kg/die). In considerazione dello scarso controllo terapeutico dopo 15 mesi di terapia medica, veniva sottoposta a tiroidectomia totale e posta in terapia con L-T4 (1,5mcg/kg/die). Nonostante un progressivo incremento della posologia e una riferita adeguata compliance, a un anno dalla tiroidectomia persisteva uno scarso controllo ormonale con valori di TSH pari a 25-120 mcU/mL e FT4 inferiore ai limiti. Veniva quindi posta indicazione al ricovero.

Ipotesi diagnostiche. La persistenza di valori di TSH superiori al range nonostante una dose di LT4 > 1.9mcg/kg/die viene definita "ipotiroidismo refrattario". Tale condizione deve essere indagata escludendo possibili quadri di malassorbimento e "pseudomalassorbimento". A tale scopo è indicata l'esecuzione del test di assorbimento di L-T4 (LT4AT); tale test è descritto in letteratura nella popolazione adulta ma può essere utile anche in età adolescenziale.

Indagini di I e II livello. Durante il ricovero la terapia con L-T4 è stata somministrata sotto sorveglianza del personale infermieristico ed è stata valutata la funzionalità tiroidea in prima e quinta giornata. Sono state escluse cause di malassorbimento così come l'assunzione di farmaci interferenti con l'assorbimento di L-T4. Veniva quindi effettuato LT4AT somministrando 1000mcg per os di L-T4 e valutando la funzionalità tiroidea al tempo 0 e a 1-2-3-4-6-24 ore. I valori di TSH, FT3 and FT4 ai differenti tempi sono riportati nella tabella.

	Giorno1	Giorno5	0'	1'	2'	3'	4'	6'	24'	7 giorni
TSH(mcU/mL)	217	96.6	43.5	38.3	34.8	28.3	31.5	29	15.3	4.72
FT4(ng/dL)	0.27	1.22	1.44	2.46	3.04	3.12	3.14	3.25	2.84	1.74
FT3(pg/mL)	/	/	2.58	2.75	2.82	3.03	3.07	2.92	3.25	3.45

Diagnosi ed eventuale terapia. Il test LT4AT ha mostrato un incremento >2 volte il valore basale di FT4 con normalizzazione della funzionalità tiroidea a 7 giorni. Tale risultato permette di escludere un malassorbimento di LT4. Veniva quindi reintrodotta la terapia con LT4 sotto stretta sorveglianza dei genitori e con rivalutazione ravvicinata della funzionalità tiroidea con ottima risoluzione del quadro clinico.

238 - Confronto tra due soluzioni di L-Tiroxina nella terapia dell'Ipotiroidismo Congenito: dati preliminari nei primi tre mesi di follow-up

Giulia Tarantola (1) - Gaia Vincenzi (1) - Marco Abbate (1) - Stefano Mora (2) - Graziano Barera (1) - Maria Cristina Vigone (1)

U.O. Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia (1) - Laboratorio di Endocrinologia Pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia (2)

TITOLO: Confronto tra due soluzioni di L-Tiroxina nella terapia dell'Ipotiroidismo Congenito: dati preliminari nei primi tre mesi di follow-up

Età del presentatore: <35 anni

Obiettivi e background. Le formulazioni liquide di L-Tiroxina (L-T4) attualmente in uso in Italia sono quella contenente etanolo (ETH) e quella contenente parabeni (PBN). L'obiettivo del nostro studio è quello di confrontare l'efficacia delle due formulazioni in neonati affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC).

Metodi. Abbiamo selezionato retrospettivamente 196 neonati affetti da IC che hanno iniziato terapia con LT4 sia con la formulazione contenente ETH che con quella contenente PBN. Sono stati raccolti i dati alla diagnosi (SG, peso, eziologia, TSH, fT4, fT3, data diagnosi, dose/kg), a 7-15 giorni, a 1 mese e a 3 mesi dalla diagnosi (TSH, fT4, dose/kg); questi dati sono stati messi a confronto tra i due gruppi di terapia.

Risultati. Abbiamo raccolto i dati di 158 pazienti nel gruppo ETH e 38 pazienti nel gruppo PBN (in entrambi i gruppi sono stati raccolti i dati di 12 prematuri). Essendo emersa una differenza significativa nella settimana gestazionale tra i due gruppi ($P=0.0271$), abbiamo condotto l'analisi comparativa di TSH, fT4 e dose/kg separatamente sui prematuri e sui nati a termine (tabella).

	TSH - mediana (range)		fT4 - mediana (range)		Dose/kg - mediana (range)					
	Prematuri	Nati a termine	Prematuri	Nati a termine	Prematuri	Nati a termine				
	ETH (n=12)	PBN (n=12)	ETH (n=146)	PBN (n=26)	ETH	PBN	ETH	PBN	ETH	
Diagnosi	34.92 (28.68-48.76)	24.25 (14.92-71.88)	103.4* (170.08-254.4)	52.94* (48.82-162)	1.07 (0.25-3.2)	1.31 (0.99-1.5)	0.88 (0.83-1.03)	1.04 (0.78-1.13)	10.00* (8.80-10.45)	7.63* (5.73-8.69)
7-15 giorni	3.13 (0.58-17.28)	4.81 (2.32-12.87)	2.58 (7.36-23.24)	2.14 (2.04-7.63)	1.69 (1.42-1.86)	2.08 (2.07-2.26)	1.89 (1.80-2.14)	6.22 (5.35-6.97)	7.06 (4.94-7.49)	7.39* (7.31-7.91)
1 mese	2.32 (1.54-5.36)	5.63 (2.94-8.00)	1.74 (4.01-11.25)	1.44 (0.83-4.06)	1.66 (1.52-2.08)	1.78 (1.67-1.93)	4.50 (3.71-5.70)	4.48 (3.76-5.96)	5.55 (5.56-6.16)	4.97 (4.70-5.78)
3 mesi	2.01 (0.95-3.78)	1.87 (1.06-4.93)	1.03 (1.70-2.82)	0.82 (0.25-2.05)	1.43 (1.09-2.42)	1.42 (1.27-1.63)	1.57 (1.50-1.83)	1.76 (1.55-1.83)	3.09 (2.44-4.59)	3.20 (2.70-3.49)

Con * sono indicati i valori che hanno una differenza significativa tra gruppo ETH e PBN.

Conclusioni. La percentuale di prematuri che assumono la formulazione con parabeni è più alta grazie all'assenza di etanolo. Le differenze significative emerse nei dati alla diagnosi sono dovute probabilmente alla differente proporzione di eziologie di IC nei due gruppi. La dose/kg significativamente inferiore nel gruppo PBN andrà avvalorata da una casistica più ampia. L'assenza di differenze statisticamente significative tra i valori di TSH e FT4 nei due gruppi evidenzia l'efficacia di entrambe le formulazioni liquide di L-T4, supportando il loro utilizzo nella pratica clinica, consentendo di individualizzare la terapia in base alle necessità dei nostri piccoli pazienti.

248 - Tiroidite di Hashimoto in una popolazione di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1: prevalenza, timing di esordio e profilo clinico metabolico

Elisa Sferrazza (1) - Rosalia Roppolo (2) - Flavia Mulè (3) - Rossella Vinciguerra (2) - Beatrice Vaccaro (1) - Giuseppe Di Rocco (1) - Annabelle Giuffrida (1) - Francesca Cardella (2)

Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Palermo, Italia (1) - ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli, Ospedale, Palermo, Italia (2) - ASP Agrigento, Pediatra di Libera Scelta, Agrigento, Italia (3)

Tiroidite di Hashimoto in una popolazione di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1: prevalenza, timing di esordio e profilo clinico metabolico

Obiettivi: Valutare in una popolazione di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 (DMT1), la prevalenza di soggetti con tiroidite di Hashimoto (TH), il timing di esordio della tiroidite e il profilo clinico-metabolico dei soggetti con coesistenza di TH e DMT1 in confronto ai soggetti con DMT1 soltanto.

Metodi: Studio osservazionale trasversale condotto su 445 soggetti (238 M). Sono stati valutati: età, sesso, stadio puberale, BMI, HbA1c, profilo lipidico. Lo screening dei markers immunologici di tiroidite è stato effettuato all'esordio del diabete e successivamente con frequenza annuale. Le differenze del grado di controllo glicometabolico e del BMI sono state valutate nei soggetti con durata di diabete > 2 anni e fabbisogno insulinico > 0,5 U/Kg/die, (313/445). L'analisi statistica è stata effettuata mediante software SPSS. Risultati In 445 soggetti con DMT1 di età media 11,8 ± 4,5 anni, la TH è stata riscontrata in 69 soggetti (15,5%) e il 4,9% di questi presentava ipotiroidismo subclinico. La diagnosi di tiroidite, in nessun caso ha preceduto l'esordio del diabete ed è avvenuta nel 47,8% dei soggetti, in concomitanza alla diagnosi di diabete, nel 31,9% nei primi 5 anni e nell'11,6% dei soggetti dopo 5 anni dalla diagnosi di diabete. I soggetti con coesistenza di TH, presentavano una maggiore prevalenza del sesso femminile (65,2% vs 43,1% p= 0,001) senza differenze per età e stadio puberale in confronto ai soggetti con DMT1 soltanto. L'intera popolazione presentava valore medio di HbA1c di 8,1% ± 1,1, di HDL-C, LDL-C e trigliceridi rispettivamente di 58,4 ± 11,7 mg/dl, 81,9 ± 24,5 mg/dl e 62,3 ± 25,1 mg/dl. Il valore medio del BMI z score era 0,23 ± 0,9. Non sono risultate differenze dei parametri di controllo glicometabolico valutati e del BMI, nei soggetti con associazione di TH e DMT1 in confronto ai soggetti con DMT1 soltanto.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano come la TH rappresenti una significativa comorbilità nei bambini e adolescenti con DMT1 già presente, in quasi la metà dei soggetti, all'esordio del diabete e confermano la necessità di uno screening regolare al fine di una sua precoce individuazione ed eventuale trattamento.

258 - Ipotiroidismo centrale congenito (ICC) causata da una nuova variante nel gene IGSF1: caso clinico di 2 fratelli

Marco Abbate (1) - Gaia Vincenzi (1) - Marianna Stancampiano (1) - Biagio Cangiano (2) - Marco Bonomi (2) - Maria Cristina Vigone (1) - Graziano Barera (1)

IRCCS SAN RAFFAELE, U.O Pediatria e Neonatologia, Milano, Italia (1) - IRCCS Istituto Auxologico italiano, 3.Dipartimento di Malattie Endocrine e Metaboliche e Laboratorio di Ricerca Endocrina e Metabolica, Milano, Italia (2)

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia. Presentiamo il caso di due fratelli affetti da una forma di ipotiroidismo centrale congenito (ICC) causata da una mutazione del gene IGSF1. Il fratello minore veniva indirizzato al nostro centro a 7 anni con una precedente diagnosi di ICC già in trattamento con Levotiroxina (L-T4). Presentava suggestive caratteristiche fenotipiche tra cui una macrocrania relativa, crescita disarmonica, IMC di 21 kg/mq (+1,55 SDS), testicoli di 3-4 cc (+1,3-2,2 SDS) con pene infantile; il fratello maggiore veniva valutato nel nostro centro all'età di 8 anni. Aveva un IMC di 20,8 kg/mq (+1,27 SDS), testicoli di 4-5 cc (+2,2-2,8 SDS) con pene infantile.

Ipotesi diagnostiche. L'ipotiroidismo centrale è una condizione spesso difficile da diagnosticare perché caratterizzato da sintomi lievi ed esami ormonali non sempre dirimenti.

Le mutazioni del gene che codifica per il membro 1 della superfamiglia delle immunoglobuline (IGSF1) causano la sindrome da carenza di IGSF1 legata all'X, con un'incidenza stimata di 1:100000, costituita da ipotiroidismo centrale, incremento ritardato del testosterone puberale, macroorchidismo, variabile deficit di prolattina e occasionalmente deficit transitorio parziale di GH.

Indagini di I e II livello. Gli esami del sangue del caso indice mostravano un TSH inibito con valori di FT4 normali in trattamento con 1,79 mcg/kg/die di L-T4; testosterone e gonadotropine basali erano compatibili con lo stadio prepuberale. I valori IGF1 e prolattina rientravano nel range di normalità. Gli esami del sangue del fratello maggiore mostravano un TSH di 1.98 mU/l, FT4 0.96 ng/dl, prolattina e IGF-1 nella norma, gonadotropine basali e valore di testosterone come compatibili con stadio prepuberale. Il test da stimolo con TRH documentava una risposta valida di TSH e FT4 dopo uno stimolo specifico. La risonanza magnetica dell'ipofisi risultava nella norma.

L'analisi genetica per i geni correlati all' ICC rivelava la presenza di una variante genetica in emizigosi p.T614A (c.1804A>G) sull'esone 12 del gene IGSF1. Questa variante di prima descrizione era di significato incerto (VUS) ed era stata ereditata dalla madre.

Il fratello maggiore, in considerazione dei livelli di FT4 persistentemente bassi e della genetica, iniziava il trattamento con L-T4 a una dose di 1,6-2 mcg / kg / die al fine di mantenere il valore di FT4 nella parte superiore dell'intervallo di riferimento.

Diagnosi ed eventuale terapia. Gli esami di I° e II° livello spesso non sono dirimenti. L'analisi genetica soprattutto in presenza di segni clinici peculiari può consentire una diagnosi precoce e un approccio terapeutico tempestivo al fine di evitare possibili sequele di ICC non trattato.

265 - TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: DOSI E RIDUZIONI DI TERAPIA CON L-TIROXINA NEI PRIMI 3 MESI DI VITA

Alessio Priolo (1) - Gaia Vincenzi (2) - Cristina Baruffaldi (3) - Stefano Mora (4) - Maria Cristina Vigone (4) - Graziano Barera (5)

IRCCS Ospedale San Raffaele, Università vita salute san raffaele milano - Pediatria, Milano, Italia (1) - Ospedale San Raffaele, Università vita salute san raffaele milano - Pediatria, Milano, Italia (2) - Ospedale San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele Milano, Milano, Italia (3) - IRCCS Ospedale San Raffaele, Unità di Endocrinologia Pediatrica, Milano, Italia (4) - IRCCS Ospedale San Raffaele, UO di Neonatologia e Patologia Neonatale e Pediatria, Milano, Italia (5)

SCOPO. Analizzare l'andamento della funzionalità tiroidea e dose terapeutica in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) al fine di adottare schemi di trattamento appropriato e personalizzato.

MATERIALI E METODI. Sono stati raccolti i dati dei neonati affetti da IC, nati tra il 2010 ed il 2020, e suddivisi in base ad eziologia: ghiandola in situ (GIS) e disgenesie tiroidee, trattati con formulazione di L-Tiroxina (L-T4) contenente etanolo. Sono stati raccolti i dati alla diagnosi (SG, eziologia, TSH, fT4, data diagnosi, dose/kg), a 7-15 giorni, a 1 mese e a 3 mesi dalla diagnosi (TSH, fT4, dose/kg); questi dati sono stati messi a confronto tra i due gruppi eziologici. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica binaria univariata e multivariata.

RISULTATI. Sono stati raccolti i dati di 157 neonati, 94 con GIS e 63 con disgenesia tiroidea (agenesia, emiagenesia o ectopia). Il raggiungimento di livelli sufficienti di FT4 è avvenuto entro 2 settimane di terapia nel 100% dei casi. La dose terapeutica somministrata è risultata avere differenze statisticamente significative nei due gruppi durante tutto il periodo di follow-up, attestandosi su dosi maggiori nel gruppo con disgenesia rispetto ai pazienti con GIS. I valori di TSH hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ad un mese e a tre mesi di follow-up con valori più elevati nel gruppo di pazienti affetti da disgenesia tiroidea. Successivamente è stata calcolata la percentuale di riduzione della dose di L-T4 nei pazienti che hanno raggiunto un quadro di eutiroidismo ed è stato evidenziato che nelle disgenesie la riduzione della dose è stata del 30% tra i 15 giorni e il mese e del 20% tra il mese ed i 3 mesi dall'inizio della terapia; nella GIS la riduzione è stata rispettivamente del 25% e del 10%.

CONCLUSIONI. Il nostro studio evidenzia pertanto l'importanza di adottare schemi di dosaggio differenti basati su differenti eziologie. Infatti, confermano che le disgenesie tiroidee necessitano di dosi terapeutiche più elevate per raggiungere uno stato di eutiroidismo rispetto ai pazienti con ghiandola in situ, tuttavia è necessario ridurre la dose in proporzione maggiore per evitare sovradosaggio. Inoltre, emerge la necessità di un programma di follow-up che, con lo scopo di limitare il rischio di overtreatment ed undertreatment, dovrebbe essere effettuato ogni 7-15 giorni dall'inizio della terapia sostitutiva, fino a normalizzazione della funzionalità tiroidea.

VARIE

11 - Marcatori ovarici e insulino-resistenza in adolescenti e giovani donne in età riproduttiva con diabete tipo 1 e obesità

Elisavietta Tenuta (1) - Valeria Calcaterra (1) - Corrado Regalbuto (2) - Federica Vinci (2) - Claudia Viggiano (3) - Rossella Lamberti (3) - Chiara Mameli (3) - Roberta Grazi (3) - Virginia Rossi (3) - Paola Baldassarre (3) - Valeria Tranfaglia (3) - Gianvincenzo Zuccotti (3)

Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Università degli studi di Pavia, Dipartimento di Pediatria e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Pavia, Italia (1) - Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo Pavia, UO Pediatria, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia (2) - Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Milano, Italia (3)

Obiettivi: Obesità e diabete si associano ad un ampio spettro di disturbi riproduttivi alla cui genesi sono coinvolti molteplici meccanismi, tra i quali l'insulino-resistenza. Lo scopo dello studio è stato di valutare le relazioni tra insulino-resistenza e i marcatori (ormone antimulleriano, AMH) e possibili modulatori (kisspeptina, adiponectina) di riserva e funzionalità ovarica in adolescenti con obesità e diabete mellito tipo 1 (T1DM), al fine di indagare il potenziale significato di questi ormoni nel monitoraggio della funzione ovarica e nella prevenzione dei disturbi riproduttivi.

Metodi: Sono state arruolate 32 adolescenti: 14 con diagnosi di T1DM (età 14.6 ± 2.6 anni) e 18 di obesità (età 15.1 ± 2.6). Come gruppo di controllo sono state incluse 20 femmine normopeso di pari età. Ogni soggetto è stato sottoposto alla valutazione clinica e al dosaggio ormonale, compresi i livelli di AMH, kisspeptina e adiponectina. Nelle pazienti con obesità l'insulino-resistenza è stata definita tramite il calcolo dell'HOMA-IR, nelle pazienti con T1DM tramite il tasso stimato di eliminazione del glucosio (eGDR).

Risultati: I livelli circolanti di adiponectina e kisspeptina sono risultati differenti nelle pazienti con obesità e con T1DM rispetto ai controlli (rispettivamente $p < 0.001$ e $p = 0.01$), mentre le concentrazioni di AMH simili ($p = 0.98$). Nello specifico l'adiponectina era più bassa sia nell'obesità ($p < 0.001$) che nel T1DM ($p = 0.02$) rispetto ai controlli, mentre la kisspeptina più elevata. Tra obesità e T1DM non è stata notata alcuna differenza significativa.

Più del 40% delle pazienti (4 con T1DM, 10 con obesità) avevano insulino-resistenza. Essa è risultata associata a valori significativamente più alti di BMI z-score, circonferenza vita, rapporto circonferenza vita/altezza e kisspeptina, mentre a valori significativamente più bassi di adiponectina e del rapporto FSH/LH. Non si sono evidenziate correlazioni con l'AMH.

Conclusioni: È emersa una relazione tra insulino-resistenza, adiponectina e kisspeptina in adolescenti con obesità e T1DM. Questi ormoni potrebbero cooperare nella regolazione della funzione ovarica attraverso un meccanismo mediato da insulino-sensibilità. L'intervento precoce per correggere l'insulino-resistenza potrebbe inserirsi in un approccio integrato volto a prevenire i disturbi riproduttivi e a proteggere la longevità ovarica sin dalla giovane età.

13 - Acanthosis nigricans in bambini e adolescenti con DT1 o obesità: l'interazione tra insulino-resistenza e disfunzione del tessuto adiposo.

Miriam Acunzo (1) - Chiara Mameli (1) - Claudia Viggiano (1) - Rossella Lamberti (1) - Roberta Grazi (1) - Virginia Rossi (1) - Paola Baldassarre (1) - Valeria Tranfaglia (1) - Gian Vincenzo Zuccotti (1) - Valeria Calcaterra (2)
Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Milano, Italia (1) - Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Pavia/Milano, Italia (2)

Obiettivi La resistenza all'insulina (IR) è considerata un fattore predisponente per lo sviluppo di acantosis nigricans (AN), comunemente associata all'obesità e al diabete di tipo 2. Tuttavia, l'IR è presente anche in pazienti con diabete di tipo 1 (DT1) in cui lo stato di sovrappeso e l'obesità sono in aumento. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la prevalenza di AN nei soggetti affetti da DT1 e nei soggetti con obesità, al fine di definire il ruolo dell'IR e dell'eccesso di peso.

Metodi Sono stati retrospettivamente valutati 138 pazienti con DT1 (di 12.5 ± 4.5 anni) e 162 con obesità (di 12.1 ± 4.1 anni) e 100 soggetti normopeso di pari età. In tutti i soggetti sono state effettuate valutazioni biochimiche e un esame obiettivo con particolare attenzione alla presenza di AN sul collo e a livello ascellare. L'IR è calcolato utilizzando il modello di valutazione dell'omeostasi per la resistenza all'insulina (HOMA-IR) nei pazienti con obesità e il tasso stimato di smaltimento del glucosio (eGDR) in quelli con DT1.

Risultati La prevalenza di AN è maggiore nei soggetti con DT1 (5,07%) e nei soggetti obesi (34,57%), rispetto ai controlli in cui non è rilevata AN (rispettivamente $p=0,02$ e $p<0,001$) e maggiore nei soggetti obesi rispetto a quelli con DT1 ($p<0,001$).

L'AN è associata significativamente a valori più elevati di BMI ($p<0,001$), di circonferenza addominale ($p<0,001$), di trigliceridemia ($p<0,001$) e di pressione arteriosa sistolica e diastolica ($p<0,001$). L'AN è inoltre più comune negli adolescenti rispetto ai bambini più piccoli ($p=0,005$). Il 55,5% dei pazienti con AN hanno IR. Un'associazione significativa è riscontrata tra AN e IR nei pazienti con obesità ($p<0,001$) e tra AN e sovrappeso o obesità nei pazienti con DT1 ($p=0,02$), quest'ultima indipendentemente dall'IR.

Conclusioni L'AN è una manifestazione cutanea associata all'obesità e può verificarsi anche nei pazienti con DT1. La presenza di AN in pazienti con eccesso ponderale senza iperinsulinemia e/o IR supporta il ruolo della disfunzione del tessuto che potrebbe rappresentare un nuovo legame tra obesità e AN. Lo screening dell'AN può quindi contribuire ad attenuare il rischio di sviluppare altre comorbidità legate alla metainfiammazione.

55 - CASO CLINICO:

Arresto di crescita nei primi mesi di vita: quando l'ipolipidemia e la steatorrea fanno diagnosi.

Silvia Poluzzi (1) - Patrizia Bruzzi (2) - Viola Trevisani (1) - Laura Lucaccioni (2) - Barbara Predieri (3) - Simona Filomena Madeo (2) - Enrico Tagliafico (4) - Lorenzo Iughetti (3)

Università di Modena e Reggio Emilia, Facoltà di Medicina, Scuola di Specializzazione in Pediatria - U.O. Pediatria, Modena, Italia (1) - Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, U.O. Pediatria, Modena, Italia (2) - Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, U.O. Pediatria, Modena, Italia (3) - Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, SSD di Ematologia Diagnostica e Genomica Clinica, Modena, Italia (4)

CASO CLINICO:

Arresto di crescita nei primi mesi di vita: quando l'ipolipidemia e la steatorrea fanno diagnosi.

Presentazione del caso, Storia clinica e sintomatologia:

XY, 2 mesi e mezzo, veniva condotto presso il Pronto Soccorso Pediatrico e poi ricoverato per vomito a getto e calo ponderale. Si presentava in condizioni generali scadenti e aspetto distrofico ma esame neurologico adeguato all'età. Anamnesi neonatale nella norma. Genitori non consanguinei. Allattamento materno esclusivo.

Ipotesi diagnostiche e Indagini di I e II livello:

Venivano inizialmente escluse cause infettive acute, stenosi ipertrofica del piloro e malattia da reflusso gastroesofageo. L'intake calorico risultava adeguato. L'ecografia cardiaca e cerebrale, così come il fundus oculi, risultavano negativi, mentre gli esami ematici documentavano livelli estremamente bassi di colesterolo (colesterolo totale 70 mg/dl, colesterolo HDL 68 mg/dl, colesterolo LDL 2 mg/dl, trigliceridi 4 mg/dl, Apolipoproteina A 144 mg/dl, Apolipoproteina B 22 mg/dl) e delle vitamine liposolubili [Vit A 0.1 (v.n 1.1-2.3), Vit E 1.3 (v.n 11.5-46.5) micromol/L], coagulazione della norma e steatorrea.

Diagnosi ed eventuale terapia:

Nel sospetto di un disturbo primario del metabolismo lipidico, veniva eseguito test genetico con documentazione di una variante omozigote NM_000253.3:c1813t>c. del gene MTTP, responsabile di un quadro di abetalipoproteinemia. La stessa variante in eterozigosi si riscontrava in entrambi i genitori e nel fratello, tutti eulipidemici. Veniva quindi intrapresa alimentazione con latte in formula a ridotto contenuto di grassi saturi (Monogen) associata a supplementazione multivitaminica con successivo rapido catch-up accrescitivo.

L'abetalipoproteinemia è una malattia rara, con prevalenza < 1/1.000.000, autosomica recessiva e caratterizzata da livelli di colesterolo LDL e trigliceridi plasmatici estremamente bassi. Questa condizione è dovuta alla mutazione omozigote del gene MTTP (MTP; 4q24) che codifica per la subunità maggiore dell'eterodimero della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi, responsabile della formazione dei chilomicroni e delle lipoproteine a densità molto bassa con conseguente incapacità ad assorbire i grassi della dieta e sintetizzare lipoproteine. Le manifestazioni cliniche esordiscono di solito entro il primo anno di vita, ma la diagnosi può essere tardiva e caratterizzata da segni di gravi deficit vitaminici quali atassia spastica e retinite pigmentosa. Dirimenti sono inizialmente la valutazione nutrizionale e poi l'indagine genetica.

56 - ANALISI DELLO STATO PSICOLOGICO dei genitori con bambini affetti da malattia endocrina cronica

ELISABETTA NALON (1) - Laura Guazzarotti (2)

Ordine Psicologi Veneto, Attività privata, Limena PD, Italia (1) - UOSD ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA- Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova, Padova, Italia (2)

OBIETTIVO Il disagio psicologico dei genitori di bambini affetti da malattia endocrina cronica si traduce in scarsa accettazione della terapia e della malattia cronica con effetti disorganizzanti per il sistema-famiglia. Presentiamo un progetto che ha analizzato i vissuti emotivi di sei coppie di genitori con figlio/a sottoposti a terapia cronica mediante ormone della crescita umano ricombinante (rhGH). Tre bambini presentavano deficit congenito di secrezione di GH e tre erano affetti da Sindrome Prader Willi.

METODI Il percorso terapeutico, costituito da colloqui di coppia settimanali nel corso di un anno, ha avuto l'obiettivo di sostenere la responsabilità del padre e della madre nella loro funzione genitoriale perché oggetti di relazione, investimento e protezione. Il metodo dei colloqui psicologici è stato di tipo qualitativo valutando: complessità (multidimensionalità delle esperienze), contestualità (realtà situazionali) e processualità (analisi degli eventi dipendente dalla variabile temporale del processo di ricerca). Si è cercato di individuare le strategie familiari che possono contenere e gestire la sofferenza, assegnando un senso agli eventi e alla loro modifica nel tempo, circoscrivendo e trasformando le emozioni più angoscianti per evitare deragliamenti relazionali che portano alla percezione di avere poco valore come persone e come genitori.

RISULTATI La psicoterapia di tipo supportivo-espressivo ha favorito l'espressione del potenziale familiare che mitiga la ferita narcisistica e permette di impostare un lavoro di riassetto personale per accedere alla progettualità familiare. L'analisi dei contenuti verbali ha permesso l'individuazione di temi comuni e ricorrenti la cui interpretazione è stata di tipo soggettivo sulla base dei dati emersi dalla realtà espressa che integra i processi naturali e sociali con il vissuto interno. Sono emerse: Difficoltà di utilizzo della parola condivisa: ritiro personale; Difficoltà di sostare nella funzione riflessiva scaricando l'intollerabile in agito; Difficoltà di relazione: immobilizzazione; Difficoltà di contenersi manifestando ira; Difficoltà di sostare sul piano di realtà; Difficoltà di rimanere all'interno della propria generazione, regredendo allo statuto di bambini.

CONCLUSIONI Il progetto prevede la rivalutazione delle famiglie coinvolte per considerare la qualità della nuova quotidianità, l'evoluzione del potenziale e l'impostazione della progettualità familiare.

109 - Modifiche nella Composizione Corporea in adolescenti prediabetici con Fibrosi Cistica

Francesca Di Candia (1) - Chiara Cimbalo (1) - Francesco Maria Rosanio (1) - Irene Cuccurullo (1) - Enza Mozzillo (1) - Antonella Tosco (2) - Valeria Raia (2) - Delia Morlino (3) - Adriana Franzese (1)

Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (1) - Centro Regionale di Fibrosi Cistica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (2) - Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia (3)

Obiettivo: Valutare l'effetto della terapia con insulina glargine sulla composizione corporea (CC), tramite esame bioimpedenziometrico, nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) e prediabete sottoposti o meno a trattamento.

Metodi: 16 pazienti con FC con alterazioni pre-diabetiche al carico orale di glucosio. Gruppo A: 8 pazienti, trattati con glargine alla dose di 0.15 UI/kg/die; 3 maschi; età $13,5 \pm 4,56$ anni; peso $46,8 \pm 17,7$ kg; BMI $20,34 \pm 3,3$. Gruppo B: 8 pazienti non trattati; 5 maschi; età $11,24 \pm 3,2$ anni; peso $41,8 \pm 22,9$ kg; BMI $19,2 \pm 3,5$. Abbiamo valutato: peso, altezza, BMI, CC al tempo zero (T0) e dopo 3 anni (T1).

Risultati: incremento del peso (Gruppo A $4,1 \pm 5,1$ kg; Gruppo B $8,5 \pm 4,5$ kg), del BMI (Gruppo A $0,3 \pm 0,9$ kg/m²; Gruppo B $1,3 \pm 1,7$ kg/m²). CC al T0: Gruppo A: massa magra (FFM) $9,3 \pm 7,5$ kg; % di massa grassa (FAT) $20,5 \pm 13,5\%$; angolo di fase (PhA) $5,5 \pm 0,7$ gradi. Gruppo B: FFM $3,5 \pm 20$ kg; FAT $6,7 \pm 4$ kg; FAT % $16,4 \pm 7,5\%$; PhA $5,9 \pm 1$ gradi. CC al T1: incremento di FFM di 3 ± 7 kg (gruppo A) e $6,6 \pm 2$ kg (gruppo B); incremento di FAT di $1,1 \pm 5$ kg (gruppo A) e $1,9 \pm 4,3$ kg (gruppo B); incremento di Massa grassa di $0,1 \pm 9,6\%$ (gruppo A) e di $1,2 \pm 8,9\%$ (gruppo B). PhA aumentava nel gruppo A ($0,2 \pm 0,2$ gradi) e si riduceva nel gruppo B ($0,2 \pm 0,8$ gradi).

Conclusioni: adolescenti con FC e prediabete presentavano CC e BMI nel range di normalità. Il PhA, importante indicatore dello stato di nutrizione [1, 2] è aumentato dopo 3 anni nei pazienti trattati con glargine, mentre nel gruppo non trattato si è ridotto.

Studi su più larga scala e di durata superiore sono necessari per definire il ruolo del trattamento sulla salute dei pazienti.

Referenze:

- 1) Validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. J Pediatr Sur. 2000;35(7):1035-9
- 3) Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. Clin Nutr 2013;32(2):294-9.

112 - CASO CLINICO. Ipocolesterolemia come segno di dislipidemia: un sospetto caso di ipobetalipoproteinemia.

Valeria Di Natale (1) - Sergio D'Addato (2) - Giuseppina Deiana (3) - Ilaria Bettocchi (1) - Valentina Assirelli (3) - Alessandra Cassio (1)

Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria,, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna, Italia (1) - Dipartimento di Medicina Interna e Chirurgia, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italia (2) - Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna, Italia (3)

Riportiamo il caso di una paziente di 15 anni inviata alla nostra attenzione per accertamenti in merito a dismenorrea ed eccesso ponderale.

La ragazza aveva eseguito un accesso presso il PS di un altro Centro per dismenorrea ed in tale occasione era stata eseguita un'ecografia addominale che mostrava, come reperto collaterale, una lieve epatomegalia con ecostruttura epatica addensata in rapporto a steatosi di grado lieve-moderato. Lo screening biochimico risultava nella norma ad eccezione di una lieve elevazione delle ALT (49 U/l con v.n. <35). Tale dato veniva riconfermato in occasione di un successivo prelievo (ALT 55 U/l) in assenza di alterazione di altri indici di funzionalità epatica e sierologie per virus epatotropi negative. Veniva, inoltre, riscontrata un'ipocolesterolemia (colesterolo totale 81 mg/dl, HDL 40 mg/dl) con trigliceridemia nella norma.

Alla nostra valutazione la ragazza presentava statura pari a 150,6 cm (4° percentile, ai limiti inferiori del TH), peso 68.8 kg, BMI 30 kg/m, WHtR 0,58 e acanthosis nigricans alle pieghe del collo e ascellari.

Nel contesto di un quadro clinico estremamente frequente di obesità centrale con verosimile insulino-resistenza, la nostra attenzione veniva attirata dall'assetto lipidico apparentemente non congruente. L'ipocolesterolemia, in associazione alla steatosi epatica, induceva il sospetto clinico di ipobetalipoproteinemia.

Abbiamo richiesto un profilo lipidico completo della paziente e dei genitori con riscontro di un quadro biochimico compatibile con ipobetalipoproteinemia nella ragazza (colesterolo totale 78 mg/dl, HDL 48 mg/dl, ApoB 26 mg/dl, AST 57 U/l) e nella madre (colesterolo totale 104 mg/dl, HDL 76 mg/dl, ApoB 20 mg/dl).

Abbiamo, pertanto, avviato in entrambe l'analisi mutazionale del gene APOB che risulta attualmente in corso di refertazione.

In caso di conferma genetica, sarà necessario un inquadramento diagnostico completo che includa: dosaggio delle vitamine liposolubili, visita oculistica, neurologica, cardiologica ed eventuale DEXA. L'approccio terapeutico nelle forme più severe prevede l'elaborazione di una dieta a contenuto lipidico controllato (< 30%) con supplementazione di acidi grassi essenziali e di vitamine liposolubili ad alte dosi in caso di documentata carenza.

Un'adeguata aderenza al trattamento potrebbe consentire di ridurre l'accumulo epatico di lipidi e di ritardare o prevenire le eventuali complicanze multi-sistemiche della condizione.

133 - "CASO CLINICO: DIABETE FC CORRELATO: UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO"

MARIANTONIETTA BORRELLI (1) - PAMELA VITULLO (1) - MARIA SIMONE (1) - STEFANIA MASTROMATTEI (1) - ANGELO ACQUAFREDDA (1)
ASL FOGGIA, P.O. G. TATARELLA, CERIGNOLA, Italia (1)

BACKGROUND: La Fibrosi Cistica è la più comune patologia genetica autosomica recessiva della popolazione caucasica. Con l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da questa patologia nelle ultime decadi, stanno aumentando le complicanze ad essa associate. La più frequente è il diabete.

Il diabete correlato a Fibrosi Cistica è caratterizzato, almeno nelle fasi iniziali, da una residua secrezione di insulina e spesso è del tutto asintomatico. E' da considerarsi un'entità distinta dal diabete tipo 1 e 2. L'eziopatogenesi è multifattoriale: distruzione delle cellule beta pancreatiche, alterata risposta epatica all'insulina, alterata sensibilità all'insulina. Il diabete associato a Fibrosi Cistica si associa a un peggioramento della funzionalità polmonare e una riduzione dell'aspettativa di vita, per cui una diagnosi precoce e un adeguato regime terapeutico risultano fondamentali per questi pazienti.

Le linee guida raccomandano di trattare questa forma di diabete con la terapia insulinica. Studi emergenti stanno documentando l'efficacia della terapia antidiabetica orale come alternativa alla terapia iniettiva. I risultati finora ottenuti sono scarsi e discordanti.

CASO CLINICO: Paziente di 12 anni e 4 mesi affetta da Fibrosi Cistica (711+1G->T; g542X) con insufficienza pancreatica. Giunge a ricovero per riacutizzazione respiratoria. Peso: 42 kg (>25°); Altezza: 153 cm (<50°), BMI: 17,9 kg/mq (<25°). In tale occasione viene eseguito OGTT e viene diagnosticato diabete correlato a Fibrosi Cistica (glicemia a due ore dal carico orale 220 mg/dl). HbA1c 6,9%. Screening per autoimmunità negativo. Negativa ricerca di MODY2. Viene intrapresa terapia con Repaglinide 0,5 mg a pranzo. Durante la terapia si è riscontrato miglioramento del profilo glicemico valutato con monitoraggio continuo tramite sensore cutaneo, assenza di episodi di ipoglicemia dopo l'assunzione del farmaco. Al controllo effettuato dopo due mesi riscontro di profilo glicemico nella norma e riduzione dell'HbA1c (6,2%).

CONCLUSIONI: I pazienti affetti da FC sono gravati da un notevole carico terapeutico. E' opportuno considerare alternative farmacologiche all'insulina. Nel caso in esame la terapia antidiabetica orale ha garantito la compliance della paziente e permesso un efficace controllo glicemico.

140 - PROGETTO DI SMART WORKING DURANTE LA PANDEMIA DI COVID-19: SMART CO-WORKING PER LA RETE ASSISTENZIALE FRA PEDIATRI DI LIBERA SCELTA E UN CENTRO DI RIFERIMENTO IN SICILIA PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Maria Cristina Maggio (1) - Claudio Montante (1) - Sofia Felice (1) - Simona Scalzo (1) - Giovanni Corsello (1)
Dipartimento Universitario PROMISE "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Università di Palermo, Palermo, Italia (1)

Obiettivi

La pandemia di COVID-19 ha modificato le strategie assistenziali in modo radicale.

Le necessità di distanziamento sociale hanno condizionato l'accesso alle cure ospedaliere, con il rischio che i pazienti cronici, più vulnerabili, venissero gestiti con inadeguata interazione con le famiglie e i pediatri di famiglia (PdF), con gravi ritardi diagnostici e terapeutici.

Metodi

Un questionario con 10 domande sulla gestione dei pazienti con ipotiroidismo congenito (IC) è stato inviato ai PdF della regione Sicilia (Palermo, Agrigento, Trapani, Enna, Caltanissetta, Siracusa).

Risultati

Hanno risposto 55 PdF che seguono da 2 a 3 pazienti con IC, con prevalenza più elevata in aree ad alta endemia. Sia il timing nella rivalutazione della funzionalità tiroidea sia la rimodulazione della terapia con Levotiroxina, secondo il PdF, vanno affidati allo specialista. I PdF suggeriscono l'implementazione del contatto tra specialista e PdF, e tra specialista e paziente, tramite ambulatori telefonici (rispettivamente dedicati al PdF e al paziente) ed in remoto, per ridurre gli accessi presso la struttura ospedaliera.

Viene sottolineata l'esigenza di un confronto "tecnico" tra Specialista e PdF, con corsi di aggiornamento, per una migliore co-gestione del paziente. Viene sottolineata la difficoltà nella gestione dell'ansia familiare, conseguente alla necessità dei continui aggiustamenti della terapia sostitutiva, ansia acuita dalla situazione epidemica in corso.

Conclusioni

Aiutare i malati cronici in questa fase di emergenza protegge la salute di soggetti vulnerabili e tutela la salute pubblica. Infatti, evitare che i pazienti cronici si rechino nelle aree ospedaliere, li protegge ed evita il diffondersi del contagio del COVID-19. L'innovazione tecnologica consente di riorganizzare l'assistenza sanitaria, grazie a soluzioni di assistenza connessa (telemedicina, monitoraggio in remoto dei pazienti e delle terapie), invio per mail dei piani terapeutici e comunicazione sicura tra i clinici e pazienti, per favorire l'aderenza alla terapia e una migliore gestione della cronicità.

Il rapporto tra endocrinologo pediatra e PdF deve strutturare questa strategia innovativa: lo "Smart Working" in ambito sanitario deve divenire "Smart Co-Working": la gestione di un paziente pediatrico con IC deve basarsi sulla cooperazione tra ospedale e territorio, per tutelare i bisogni di salute dei fragili e garantire un supporto integrato alle loro famiglie.

202 - Caratteristiche delle endocrinopatie in una popolazione pediatrica di "Childhood Cancer Survivors"

Umberto Cattini (1) - Guido Teghille (2) - Raffaele Buganza (3) - Eleonora Biasin (4) - Franca Fagioli (5) - Luisa De Sanctis (3) - Patrizia Matarazzo (6)

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia,, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche del Bambino, della Madre e dell'Adulto, Modena, Italia (1) - Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi di Torino, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita", Torino, Italia (2) - Università degli studi di Torino, SSD Endocrinologia, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita", Torino, Italia (3) - SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita", Torino, Italia (4) - Università degli studi di Torino, SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita", Torino, Italia (5) - SSD Endocrinologia, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita", Torino, Italia (6)

OBIETTIVI: Tra i late-effects delle terapie oncologiche nei pazienti Childhood Cancer Survivors (CCSs), le endocrinopatie sono altamente rappresentate; scopo del presente studio è di valutare la loro frequenza e caratteristiche in base al tipo di patologia e cura.

METODI: Valutazione retrospettiva dei pazienti CCSs off-therapy riferiti all'Ambulatorio Endocrinopatie Oncologiche dell'Ospedale Infantile Regina Margherita nell'anno 2019, suddivisi in base a patologia e trattamento.

Risultati: la popolazione include 218 pazienti (M 50,5%), nati tra il 1993 e 2005, con età media di esordio di malattia di 6,33 anni, precedentemente affetti da LLA (49%), LAM, (6%), altra leucemia (2%), LH (11%), LNH (9%), tumori del SNC (9%, di cui 5% sottotentoriali e 4% sellari-sovrassellari) e altri tumori (14%), con esclusione dei craniofaringiomi.

In 80 pazienti (36.7%, di cui M 43%) è stata riscontrata un'endocrinopatia, singola in 52 pazienti (23,9%), duplice in 16 (7,3%), multipla in 12 (5,5%). Un ipotiroidismo primitivo era presente nel 20%, ipocorticism primitivo e centrale nel 19%, GHD nel 16%, ipotiroidismo centrale nel 12%.

I pazienti con pregresso tumore del SNC presentavano il maggior rischio di sviluppare endocrinopatia (RR 10,93, IC 95%: 3,58-33,85). Stratificando per il trattamento, il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) esponeva a RR 5,22 (IC 95%: 2,87-9,62), maggiore rispetto alla sola chemioterapia. Confrontando l'altezza all'inizio dell'off-therapy (T0) e quella dell'ultimo controllo del 2019 (T1), in un follow-up medio di 6,68 anni, si è osservata una riduzione statisticamente significativa di -0,12 SDS (IC95%: -0,170; -0,02), maggiore nei pazienti sottoposti a TCSE, pari a -0,52 SDS (IC95%: -1,10; -0,15).

Conclusioni: Nei CCSs le endocrinopatie sono frequenti e i fattori di rischio principali rappresentati dalla sede (tumori cerebrali) e tipo di terapia (TCSE); tale rischio di late-effects rende mandatoria la loro presa in carico lungo tutto il corso della vita per la precoce diagnosi e corretto trattamento.

222 - Utero unicorne con corno rudimentario non comunicante associato a duplicazione ureterale: un caso di raro riscontro

ILARIA BRAMBILLA (1) - Carmen Guarracino (1) - Carmelo Pistone (1) - Enrico Tondina (1) - Andrea Martina Clemente Mele (1) - Ludovica Tornese (1) - Elena Sorgiovanni (1) - Francesco Bassanese (1)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche - Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia (1)

Una ragazza di 12 anni, con nota duplicazione ureterale destra, giunge all'attenzione dell'ambulatorio di Endocrinologia e Ginecologia Pediatrica per riscontro occasionale di malformazione uterina. Tale reperto si evidenziava all'ecografia addome, effettuata per frequente urgenza minzionale e generico discomfort addominale, presenti da circa un anno.

All'esame obiettivo, sviluppo puberale adeguato all'età, pressochè completo, con genitali esterni femminili normoconformati.

Ad approfondimento diagnostico, richiesta uro-RMN, che rilevava utero unicorne destro, con adeguato spessore endometriale e fisiologica connessione cervico-vaginale, e corno uterino rudimentale sinistro, dotato di cavità con apprezzabile rima endometriale e privo di evidente connessione con il canale vaginale. Alla risonanza, confermata altresì duplicazione ureterale destra, in assenza di idroureteronefrosi.

Dopo discussione collegiale con Chirurghi Pediatrici e Radiologi Pediatrici, eseguite vaginoscopia, cistoscopia e laparoscopia esplorativa per valutare la possibile comunicazione fra il corno rudimentale sinistro e l'utero unicorne destro o il canale vaginale. Alla vaginoscopia, evidenza di normale canale vaginale, connesso esclusivamente con l'emi-utero di destra. Alla cistoscopia, apprezzabile doppio meato ureterale destro. Alla laparoscopia esplorativa, ovaie e tube bilateralmente normali e assenza di comunicazione tra il corno rudimentale e il canale vaginale; dopo iniezione di mezzo di contrasto in corso di procedura, evidenza di connessione esclusivamente tra l'emi-utero sinistro e la tuba omolaterale.

Per prevenire la comparsa di ematometra, si programma quindi resezione laparoscopica robot-assistita del corno rudimentale sinistro, eseguita peraltro nel giorno dell'avvenuto menarca. Un mese dopo l'intervento, all'ecografia addome inferiore di controllo, condotta per via transaddominale, non più apprezzabile la presenza dell'abbozzo uterino.

L'utero unicorne con corno uterino rudimentario funzionante e non comunicante, associato a duplicazione del sistema collettore renale, è condizione estremamente rara, come sottolineato dalla letteratura più recente. Tale anomalia mülleriana risulta responsabile di criptomenorrea nella donna in età fertile, con conseguente ematometra, condizione che può preludere allo sviluppo di endometriosi ed ematosalpinge. [1] È inoltre possibile, sebbene siano pochi i casi descritti, lo sviluppo di gravidanza ectopica. [2] Diagnosi e trattamento precoci risultano fondamentali per prevenire la comparsa di gravi complicanze ostetrico-ginecologiche. Fondamentale inoltre indagare la presenza di contestuali malformazioni di rene e vie urinarie, in considerazione della comune embriogenesi. [3]

Bibliografia

[1] Liatsikos SA, Tsikouras P, Souftas V, et al. Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary uterine horn in a teenage girl, presenting with haematometra and severe endometriosis: our experience and review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010 Aug; 19(4): 241-7.

[2] Tesemma MG. Pregnancy in Noncommunicating Rudimentary Horn of Unicornuate Uterus: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019 Dec 14; 2019: 1489751.

[3] Wu CQ, Childress KJ, Traore EJ, Smith EA. A Review of Mullerian Anomalies and Their Urologic Associations. *Urology* 2020 May 6: S0090-4295(20) 30511-2.

231 - Patologie endocrine nei bambini provenienti da adozioni internazionali

Eleonora Chiarle (1) - Milena Carmen Raffa (1) - Bianca Rocca (1) - Andrea Tomaselli (1) - Simonetta Bellone (1) - Silvia Parlamento (1) - Roberta Ricotti (1) - Ivana Rabbone (1) - Antonella Petri (1)

Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia (1)

Introduzione: L'Italia è il primo Paese Europeo per numero di bambini adottati all'estero e il secondo a livello mondiale.

Obiettivo: Analizzare le patologie auxo-endocrinologiche nei bambini provenienti da adozioni internazionali.

Metodi: 885 bambini sono stati sottoposti a valutazione dello stato di salute al loro arrivo in Italia, seguendo il protocollo del Gruppo di Studio GLNBI-SIP; i dati emersi sono stati confrontati con le cartelle cliniche di accompagnamento fornite dal Paese d'origine.

Risultati: i bambini in studio (60,6% maschi, 39,4% femmine) provenivano da Asia (36,1%), Africa (30,1%), Europa (20,8%) e America Latina (13%). Il 51,1% era di età inferiore ai 4 anni, il 32,6% tra i 4 e gli 8 e il 16,3% superiore agli 8. Sono state diagnosticate 62 patologie endocrinologiche: il 16,1% nei bambini africani, il 12,9% in quelli provenienti dall'America Latina, il 27,4% negli asiatici e il 43,6% negli europei. Sono stati riscontrati 14 casi di pubertà precoce: il 42,9% nei bambini provenienti dall'Asia, il 35,7% negli africani, con 3 casi in quelli provenienti dall'Etiopia e 2 dal Congo, e il 21,4% nei bambini europei. Valutando i livelli dell'ormone tireostimolante (TSH), questi risultavano aumentati in 13 bambini e ridotti in 3. Nel primo gruppo la maggior parte dei bambini era di origine asiatica ed europea; nel secondo i bambini erano provenienti dalla Cina e dalla Colombia. Nove bambini hanno presentato deficit staturale-ponderale, uniformemente distribuito tra le nazioni di provenienza. Il ritardo puberale è stato diagnosticato in 5 bambini.

Conclusioni: Il protocollo per l'accoglienza sanitaria permette di uniformare il metodo di approccio al bambino adottato, così da ottenere tutte le informazioni necessarie all'accoglienza sanitaria nell'ambito del SSN italiano. In tal modo si permetterebbe ai bambini adottati un regolare accesso ai percorsi dedicati alla popolazione pediatrica in un'ottica d'inclusione e di equità, in quanto spesso la documentazione in possesso risulta scarna e priva di informazioni riguardanti il loro reale stato di salute.

247 - CASO CLINICO: UNA FIBROADIPOMASTIA "ESAGERATA"

Mariarosaria Cozzolino (1) - Alice Falcioni (2) - Agnese Addeo (2) - Ilaria Polenzani (1) - Federico Marchetti (1)
AUSL ROMAGNA, Ospedale Santa Maria delle Croci, UOC Pediatria e Neonatologia, Ravenna, Italia (1) -
Università degli Studi di Ferrara, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ferrara, Italia (2)

Bianca è stata valutata all'età di 6 anni per obesità ed ipertrofia mammaria, presente sin dai primi anni di vita. La valutazione clinica evidenziava: obesità lieve con adiposità viscerale, statura inquadrata nel target genetico, presenza di seno compatibile con stadio B4 secondo Tanner con componente ghiandolare malvalutabile per adipomastia senza altri segni di attivazione puberale. Il quadro clinico non sembrava riconducibile ad un telarca prematuro ovvero ad una pubertà precoce ma suggeriva piuttosto una macromastia per la quale era presente familiarità (madre e fratello). Assenti altri segni che facessero ipotizzare eccessiva crescita (asimmetria degli arti, emipertrofia, macroglossia). Gli esami ormonali di base (LH, FSH, 17-beta estradiolo) e dopo stimolo con LHRH e l'ecografia mammaria escludevano l'ipotesi di un'ipertrofia mammaria correlata ad attivazione ormonale (telarca prematuro). L'ecografia pelvica escludeva produzione periferica di estrogeni, peraltro in linea con il dato laboratoristico, confermando lo stadio prepubere di B. L'età ossea era lievemente avanzata rispetto alla cronologica ma nell'ambito della fisiologica variabilità e correlabile anche all'eccesso di peso. I markers tumorali, eseguiti nell'ipotesi di sindrome da iperaccrescimento, sono risultati negativi; l'ecografia addominale ha escluso neoformazioni. Escluse assunzione di farmaci o di sostanze potenzialmente determinanti lo sviluppo di ginecomastia e dieta con eccessive quantità di alimenti contenenti estrogeni. Il quadro di B. sembrava riconducibile ad ipertrofia mammaria da fibroadipomastia. Considerata la familiarità per tale sintomo con importante ginecomastia nel fratello maggiore non era escludibile che vi fosse una base genetica. Alla luce dell'età di esordio, della bilateralità e dell'esclusione di altre cause secondarie, veniva presa in considerazione l'ipotesi di sindrome da eccesso di aromatasi ed veniva eseguita analisi del gene CYP 19A1 codificante per l'enzima aromatasi risultata negativo. Per l'entità del sintomo è stata quindi ipotizzata una forma di eccessiva crescita tissutale da mutazione somatica del gene PIK3C implicata nelle sindromi da iperaccrescimento segmentale in particolare del tessuto fibroadiposo e sottocutaneo. Posta quindi indicazione ad eseguire esame bioptico del tessuto mammario per lo studio genetico dei fibroblasti. Le sindromi da iperaccrescimento da mutazione di tale gene richiedono solo periodico follow-up clinico ma essendo correlate a mutazioni somatiche non sembrano associate ad aumento del rischio tumorale.

249 - Sindrome di Klinefelter: valutazione del metabolismo glucidico in età pediatrica

Maria Carmela De Muto (1) - Nina Tyutyusheva (1) - Cristina Mucaria (1) - Giorgio Sangriso (1) - Maria Rita Sessa (2) - Diego Peroni (1) - Silvano Bertelloni (1)

AOUP, Santa Chiara/Pisa/endocrinologia pediatrica, Pisa, Italia (1) - AOUP, Cisanello/Pisa/Laboratorio di endocrinologia, Pisa, Italia (2)

Premessa

Negli adulti con sindrome di Klinefelter (KS) è riportata un'alterazione dell'omeostasi glucidica. Sono disponibili solo pochi dati su questo argomento in età pediatrica. Scopo dello studio è stato quello di valutare il metabolismo glucidico in minori con KS.

Pazienti e metodi

Sono stati valutati 18 pazienti con KS (età media $13,0 \pm 3,3$ anni; cariotipo 47,XXY). In tutti i soggetti è stata effettuata una valutazione auxologica e l'esecuzione di un OGTT con misurazione di glicemia ed insulinemia a T0' e a T120'. Sono stati inoltre valutati gli indici di insulino-resistenza (HOMA-IR), insulino-sensibilità (ISI) ed emoglobina glicata.

Risultati

La percentuale di soggetti in sovrappeso (16,6%) è risultata comparabile con quella della popolazione italiana di riferimento [(17,6%), dati HBSC report 2014]. I livelli sierici di glucosio a T0' e T120' così come quelli di emoglobina glicata sono risultati nei range di riferimento [indicati dalla Consensus SIEDP-SIP (2017)]. L'insulinemia a T0' è risultata normale in 17 soggetti (94%), mentre a T120' è risultata alterata nel 61.1% dei pazienti. Comparando i valori medi di insulinemia a T120' dei pazienti con e senza segni di ipogonadismo biochimico, non sono state riscontrate differenze significative ($43,54 \pm 17,31$ vs $50,72 \pm 44,03$ mUI/L) così come non sono state rilevate differenze nei ragazzi in trattamento o non con testosterone ($42,86 \pm 17,98$ vs $50,77 \pm 40,20$ mUI/L). L'indice HOMA-IR [$1,85 \pm 1,16$ (v.n. $<2,24$)] e l'ISI [$5,88 \pm 2,95$ (v.n. $<2,5$)] sono risultati alterati rispettivamente nel 33% e nel 72% dei pazienti. Gli indici di insulino-sensibilità nei pazienti con e senza ipogonadismo biochimico (HOMA-IR $1,76 \pm 0,27$ vs $2,02 \pm 0,66$. ISI $5,44 \pm 0,77$ vs $6,75 \pm 1,44$) e ragazzi in terapia o no con testosterone (HOMA-IR $1,85 \pm 0,28$ vs $1,84 \pm 0,58$ e ISI $5,28 \pm 0,83$ vs $6,82 \pm 0,22$) non sono risultati significativamente differenti.

Conclusioni

Questi risultati indicano che i minori con KS presentano precoci anomalie del metabolismo glucidico caratterizzate prevalentemente da alterazioni della sensibilità insulinica, non dipendenti dall'ipogonadismo o dalla terapia con testosterone. L'aneuploidia cromosomica potrebbe quindi intervenire direttamente sulla sensibilità insulinica.



CENTRO CONGRESSI INTERNAZIONALE S.R.L.
Via G. Guarini, 4 – 10123 Torino
Ph. +39 011 2446911
siedp@ccicongress.com