

## Terapia nella S. di Turner e S. di Noonan

Se  
Quando  
Come



Grotte de Lascaux

**Luciano Cavallo**  
Clinica Pediatrica "B Trambusti"  
Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva  
Università di Bari

LUCICAVA@tin.it

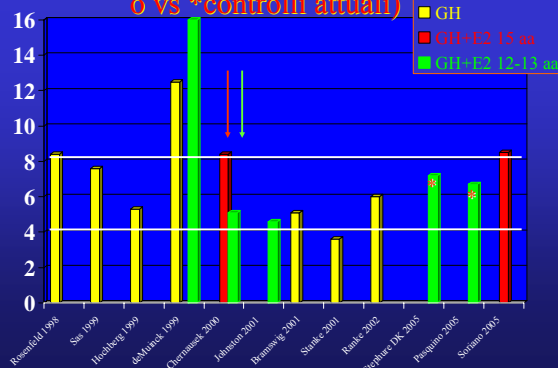
## Sindrome di Turner

Prevalenza 1:2.000 nati di sesso femminile

Circa 1/3 delle pazienti diagnosticate in età adulta

Indicato screening genetico in tutti i deficit staturali da cause ignote, anche in assenza di dismorfismi turneriani

## Altezza finale nella S di Turner (guadagno vs altezza prevista o controlli storici o vs \*controlli attuali)



## Il guadagno dipende da

età di inizio della terapia e quindi  
durata della terapia?

dose del GH?

età di sviluppo puberale e  
dell'eventuale terapia estrogenica?

## Il guadagno staturale nella S di Turner

344 pz - GH: 0.047 mg/Kg/die - età inizio 2-14 aa

l'inizio precoce della terapia con GH (2-10;  $8.2 \pm 1.5$  aa)  
consente inizio della terapia estrogenica  
relativamente precoce ( $12.7 \pm 1.6$  aa)  
senza compromissione dell'altezza definitiva

L'efficacia dipende dalla durata della terapia con GH  
in assenza di estrogeni

Reiter EO. JCEM 86:1936-41, 2001

## Il guadagno staturale nella S di Turner

99 pz - GH: 0.039-0.051 mg/Kg/die - età inizio 10-9 (2.3) aa  
- durata 5.5 (1.8) aa - guadagno 8 cm

correla  
• positivamente con  
dose GH ed altezza all'inizio  
• negativamente con  
età all'inizio

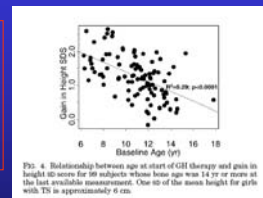


Fig. 4. Relationship between age at start of GH therapy and gain in height SDS for 99 subjects whose baseline age was 14 yr or more at the last available measurement. One SD of the mean height for girls with TS is approximately 4 cm.

Quigley CA. JCEM 87:2033-41, 2002

N° pz: 60 recGH - età media di inizio GH: 6.5 aa;  
 età media di inizio 17β-estradiolo micronizzato po (0.05 µg/die) dopo  
 almeno 4 anni di terapia con GH: 12.7±0.7 aa  
 durata media GH: 8.6 ± 1.9 aa, età media stop GH: 15.8 ± 0.9 aa.

Nessun aumento  
 efficacia aumentando  
 ulteriormente la dose

La terapia con GH determina la normalizzazione della statura finale nella maggior parte delle ragazze, anche quando la pubertà è indotta all'età puberale fisiologica.

Il dosaggio di GH ottimale dipende dall' **altezza** e dall' **età all'inizio terapia** e dalla **velocità di crescita durante 1° anno di terapia.**

Van Pareren YK. JCEM 88:1110-25, 2003

**La terapia con GH determina un incremento dell'altezza definitiva nella maggior parte delle S. di Turner  
 nessun rapporto con l'età di inizio o la durata della terapia o con l'età di inizio dello sviluppo puberale**

TABLE 2. Endline characteristics by age quartiles at onset of GH therapy (mean ± SD)

Quartile	Age at stop GH (yr)	Duration of GH therapy (yr)	Height at GH stop (cm)	Age at FH (yr)	FH (cm)
Group 1 (induced puberty) 148 pts					
1 3-10 yrs age at start	15.9 ± 1.1	8.9 ± 1.7	151.0 ± 5.2	16.9 ± 1.3	151.6 ± 5.3
2 10-12 yrs	16.6 ± 1.2	5.9 ± 1.3	151.3 ± 6.3	17.8 ± 1.2	152.1 ± 6.3
3 12-14 yrs	17.1 ± 1.0	4.1 ± 1.0	151.3 ± 6.0	18.3 ± 1.9	152.1 ± 5.7
4 14-19 yrs	18.8 ± 1.4	3.2 ± 1.4	150.8 ± 7.0	20.0 ± 1.5	151.6 ± 6.9
P	<0.0001	<0.0001	0.720	<0.0001	0.863
Total	17.1 ± 1.6	5.5 ± 2.6	151.1 ± 6.1	18.3 ± 1.9	151.8 ± 6.0
Group 2 (spontaneous puberty) 38 pts					
1	14.5 ± 1.3	7.8 ± 1.2	150.5 ± 7.1	15.3 ± 1.6	151.1 ± 7.0
2	15.3 ± 1.1	4.0 ± 1.2	151.3 ± 3.8	16.6 ± 2.0	151.8 ± 3.6
3	15.7 ± 1.3	2.5 ± 1.3	149.9 ± 8.2	16.6 ± 1.7	150.9 ± 8.5
4	16.8 ± 1.7	2.7 ± 1.6	151.1 ± 6.1	17.8 ± 1.8	151.4 ± 6.4
P	<0.0006	<0.0001	0.896	0.08	0.876
Total	15.6 ± 1.5	4.2 ± 2.5	150.7 ± 6.2	16.6 ± 1.9	151.3 ± 6.3
Induced vs. spontaneous puberty (P)	<0.0001	0.0047	0.72	<0.0001	0.63

0.05 mg/kg/die Massa G. JCEM 88:4168-74, 2003

Nessuna differenza (60 pz) se trattate prima (8.1 cm vs H prevista) o dopo (8.2 cm) l'età di 11 aa

Pasquino AM. JEN 28:550-6, 2005

Fattori che influenzano l'altezza definitiva nella S. di Turner circa 700 pz trattate con dose media 0.037 mg/Kg/die x 5 aa  
 età inizio 11.9 aa  
 età fine: 14.5 aa (pub spontanea) o 16.5-17 aa (pub indotta)  
 significativamente: età di inizio e durata della terapia, dose di GH  
 modestamente: età di inizio pubertà e tipo di estrogeni (per via percutanea > per os; minore effetto su IGF-1?)

Soriano-Guillen L. JCEM 90:5197-204, 2005

Tenuto conto che, a partire dal 5° anno di terapia, si esaurisce l'efficacia della terapia è ipotizzabile la sospensione della stessa?

Start < 6 aa

0.05 mg/Kg/d

Figure 1 Mean (±SD) IGF-1 before the start of treatment (0) and during the 5 years of therapy. \*P < 0.01; \*\*P < 0.005; \*\*\*P < 0.0005 compared with 0.

Figure 2 Mean (±SD) height gain (HG) during each year of therapy and the overall 5-year treatment period.

Probabilmente no, poiché la sospensione potrebbe determinare una decelerazione della crescita, così come descritto in altre situazioni

Wasniewska M, East J. Endocrinol 2004; 151:567-72

**Il guadagno staturale nella S di Turner**  
 circa 1000 pz con nearFH trattati per almeno 4 aa, di cui almeno 1 a prima della pubertà  
 mediana età inizio 9.7 aa (5.8-12.3) – dose 0.04 mg/Kg/die (0.025-0.053)  
 pubertà indotta > 13 aa – guadagno 0.5 SDS (4.9 cm vs projected FH)

- è inversamente correlato con età all'inizio della terapia
- è positivamente correlato con altezza all'inizio della terapia, risposta durante il 1° anno di terapia, età dello sviluppo puberale, target height, dose
- Il guadagno si realizza esclusivamente prima dell'inizio della pubertà

N.B. durante la pubertà le pz non trattate perdono solo 3-4 cm

Ranke M. Pediatr Res 61:105-10, 2007

**Correlazioni con l'altezza finale o quasi finale rilevate nei differenti studi**

	età start GH	durata	H start	dose (mg/Kg/d)	efficacia 1°a	età start svil pub	TH
Reiter EO 2001 (344)	-	+		0.047		no se GH precoce	
Quigley CA 2002 (99)	-	+	+	+ 0.039-0.051			
Ranke M 2002 (347)			+		+		
Van Pareren YK 2003 (60)	-		+	+ 0.045-0.067	+	no	
Massa G 2003 (186)	no	no	+	0.05		no	+
Pasquino AM. 2005 (60)	no	no	+	0.05			+
Soriano-Guillen L. 2005 (704)	-	+	+	+ 0.024-0.043		±	+

## Il guadagno staturale nella S di Turner

- è inversamente correlato con deficit staturale e probabilmente (?) età all'inizio della terapia
- è positivamente correlato con target genetico, dose di GH (fino a 0.067 mg/Kg/d), ritardo di maturazione ossea e probabilmente (?) durata della terapia
- non è modificato positivamente dalla terapia estrogenica che, tuttavia, se iniziata precocemente (<13 aa), può incidere negativamente mentre se iniziata tardivamente può determinare problemi psicologici

In conclusione: è consigliabile iniziare precocemente (> 2 aa) terapia con GH a dosi convenzionali e con estrogeni ad EC di 12-13 aa (depot i.m. o transcute) o di 13 aa (p.o.)  
**RICORDANDO** che lo **EFFETTO** della **TERAPIA** presenta una **ELEVATA VARIABILITA' INTERINDIVIDUALE**

## EFFETTI COLLATERALI

- Iperinsulinismo: frequente
- Ipertransaminasemia: sporadica
- Iperensione endocranica: sporadica
- Aumentata frequenza disordini otorinolaringoiatrici (in assenza di aumentato rischio di alterazioni dell'udito in età adulta) a carico orecchio, naso e gola con correlate procedure chirurgiche, otite media, sinusiti (effetto della terapia su tonsille ed adenoidi?), disordini articolari

N.B. Monitorare semestralmente IGF-I (<+2SD per età)

Sono necessari ulteriori studi, da effettuare su ampie casistiche omogeneamente trattate, per identificare parametri predittivi nel singolo paziente e per valutare il rapporto costi/benefici di questa terapia non ancora "evidence-based"

Cave CB, et al. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003887, 2003

GH dose: 0.3 – 0.375 mg/Kg/settimana  
 Incremento staturale: durante 1° anno di terapia: 3 cm  
 durante 2° anno di terapia: 2 cm, altezza finale: 6 cm  
 No accelerazione maturazione ossea  
 Effetti avversi minimi  
 Necessari ulteriori studi per valutare il rapporto costi/benefici di questa costosa terapia sull'altezza finale

Baxter L, Cave CB, et al. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003887, 2007

Pubertal growth in patients with induced puberty according to the type of estrogen used

	Oral ethinyl estradiol	Oral estradiol	Percutaneous estradiol
No. of patients	315	144	45
Age at estrogen treatment (yr)	14.6 ± 1.9	15.4 ± 1.8	16.0 ± 1.5
Duration of GH before estrogens (yr)	2.5 ± 1.9	4.0 ± 2.1	3.6 ± 1.9
Duration of GH after estrogens (yr)	2.3 ± 1.5	1.6 ± 1.0	1.3 ± 1.1
AH (cm)	150.0 ± 5.8	151.4 ± 6.0	152.4 ± 5.2
Gain over projected height (cm)	8.4 ± 4.5	9.6 ± 4.0	11.2 ± 3.6

Soriano-Guillen L, JCEM 90:5197-204, 2005

## S. di Turner: terapia con ormoni ovarici

Età (aa)	Consigli	Commenti
10-11	Valutazione clinica e dosaggio FSH dello sviluppo puberale spontaneo	Basse dosi di E2 <i>potrebbero</i> non inibire efficacia del GH
12-13	In assenza di sviluppo puberale spontaneo con FSH elevato: iniziare E2 (1/10-1/8 della dose adulta)	E2: depot i.m.: 0.2-0.4 mg/m, transdermico: 6.25 µg/die*, micronizzato po: 0.25 mg/die
12,5-15	Progressivo incremento E2 fino a raggiungere dose adulta in 2-4 aa (es transdermico: 14-25-37-50-75-100-200 µg/die)	Dose adulta/die: depot i.m.: 2.5 mg/mese transdermico 100-200 µg, micronizzato p.o.: 2-4 mg, etinil-E2: 20 µg
14-16	Confezione singola contenente 100 µg/die, non è noto se l'uso della dose frazionata abbia un effetto equivalente di E2 o se inizia perdita ematica	Consigliabile micronizzato p.o.: 200 mg/die

Guideline of the Turner Syndrome Consensus Study Group, JCEM 92:10-25, 2007

Dosi equivalenti utili a raggiungere livelli di estrogeni circolanti nei limiti normali per giovani donne:

Estradiolo orale: 2 mg/die

Estradiolo transdermico: 0.1 mg/die

Estradiolo cipionato iniettabile im: 2.5 mg/mese

Le forme transdermica ed iniettabile potrebbero essere le più fisiologiche

L'uso di pillole contraccettive orali per determinare lo sviluppo puberale è da evitare poiché le dosi di estrogeno sintetico contenute sono troppo elevate e, inoltre, il progestinico contenuto può interferire con l'ottimale sviluppo delle ghiandole mammarie e dell'utero

Guideline of the Turner Syndrome Consensus Study Group, JCEM 92:10-25, 2007

La sindrome di Noonan ha una incidenza di 1/1000-1/2500 nati con un rapporto M/F di 1/1

- trasmissione autosomica dominante (50%)
- mutazione spontanea 'de novo' (50%)

La diagnosi si basa su criteri clinici di Van De Burgt:

Maggiori                      Minori

I sintomi si presentano con notevole eterogeneità fenotipica, così come nella sindrome di Turner, con la quale la sindrome di Noonan ha una notevole somiglianza clinica



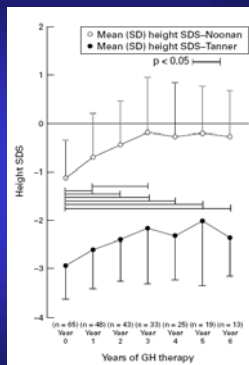
## Altezza finale in S. di Noonan

Le casistiche (4-6 pz) che riportano l'altezza finale mostrano risultati abbastanza deludenti

Municchi G. Horm Res 1995, Romano AA. J Pediatr 1996, Kelnar CJ. Horm Res 2000, Noordam C. Clin Endocrinol 2001

Incremento dell'altezza finale media in 13 pz: 3.1 cm (-1.1/+6.5) con un "waning effect" dopo il 3° anno

Kirk JM. Arch Dis Child 84:440-3, 2001



## Altezza finale in S. di Noonan

Incremento dell'altezza finale media in 18 pz: + 1.7 SDS (10.4 cm)

Osio D. Acta Paediatr 94:1232-7, 2005

La terapia con GH (1-3 aa) nei pz con mutazione (eterozigosi) del PTPN11 (50%) sembra meno efficace che nei pz senza mutazione, probabilmente per una GH-resistenza da difetto del segnale post-recettoriale (SHP-2). Non esistono dati dell'altezza finale nelle S. di Noonan suddivise in base alla eventuale presenza della mutazione

Ferreira LV. JCEM 90:5156-60, 2005; Binder G. JCEM 90:5377-81, 2005; Limal J-M. JCEM 91:300-6, 2006

### Criteri Maggiori

#### ♣ difetti cardiaci

- stenosi della valvola polmonare (20-50%)
- cardiomiopatia ipertrofica (20-30%)
- difetti interatriali (10%) o interventricolari (5-10%)
- coartazione/insufficienza valvolare dell'aorta
- prolasso valvola mitrale

#### ♣ dismorfismi facciali:

- facies triangolare
- ptosi palpebrale, epicanzio-iperpteliorismo, strabismo con o senza ambliopia e difetti di rifrazione, rime palpebrali rivolte verso il basso
- **impianto basso e rotazione posteriore del padiglione auricolare**, ispessimento dell'elice, possibile comparsa di ipoacusia secondaria a processi infiammatori cronici, sordità neurosensoriale
- radice appiattita del naso
- micrognatia-malocclusione
- palato ogivale
- collo corto
- **pterygium**
- **bassa attaccatura posteriore dei capelli**

#### ♣ Ipostaturalismo armonico (50-80%)

La statura media definitiva corrisponde al 3° centile: 162.5 cm (M) e 152.7 cm (F)

La curva staturale → =3°C con velocità di crescita staturale ridotta fino all'età puberale fisiologica  
 → <3°C successivamente sia per il ritardo puberale che per il ridotto "spurt" puberale

L'età ossea è generalmente ritardata di circa due anni

La crescita staturale persiste pertanto fino all'età di circa 20 anni

#### ♣ malformazioni scheletriche:

- ✓ petto carenato nella parte superiore ed escavato nella parte inferiore (90-95%)
- ✓ scapole alate
- ✓  **cubito valgo**
- ✓ cifosi-scoliosi
- ✓ ipoplasia del IV-V metacarpo
- ✓ Sindattilia, parziale clinodattilia

## Criteria minori

- ❖ criptorchidismo (60%)
- ❖ pubertà ritardata (50%)
- ❖ lesioni della cute e degli annessi:  
cute iperelastica, macche caffè-latte, cheratosi pilare atrofica, tendenza ai cheloidi, nevi, unghie distrofiche, capelli radi
- ❖ epatosplenomegalia
- ❖ disturbi della coagulazione: deficit parziale fatt XI e XII, mal di Von Willebrand, alterata funzione piastrinica, piastrinopenia amegacariocitica
- ❖ leucemia mieloide giovanile (LMG)
- ❖ linfedema e linfangectasia
- ❖ malformazioni vascolari

- ❖ anomalie renali (11%):
  - dilatazione della pelvi renale
  - duplicazione del sistema renale
  - anomalie di posizione
  - stenosi distale dell'uretere
  - ipoplasia renale
  - agenesia renale monolaterale
  - cisti bilaterali

- ❖ anomalie dello sviluppo psicomotorio:
  - ipotonia generalizzata nei primi mesi di vita a regressione spontanea
  - ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio (25%):
    - acquisizione della posizione seduta a 10 mesi
    - primi passi a 21 mesi
  - deficit dell'attenzione
  - ritardo mentale lieve-moderato (33%) con maggiore compromissione dell'area del linguaggio

Nella vita Intrauterina possono essere presenti:

- igroma cistico in sede nucale
- idrope fetale e polidramnios

Nel neonato (lunghezza media 47 cm):

- fenotipo non è caratteristico
- in assenza di cardiopatia congenita o positività della storia familiare la diagnosi è tardiva, di solito nella I infanzia

Nei primi 2 anni di vita:

- problemi nutrizionali (difficoltà di suzione e vomito)

la nutrizione mediante sondino naso gastrico è necessaria in  $\frac{3}{4}$  (?) dei pazienti (nella nostra casistica in 2/18 pazienti di cui 1 sottoposto a trapianto cardiaco)

Tali disturbi regrediscono spontaneamente