



STEROIDS

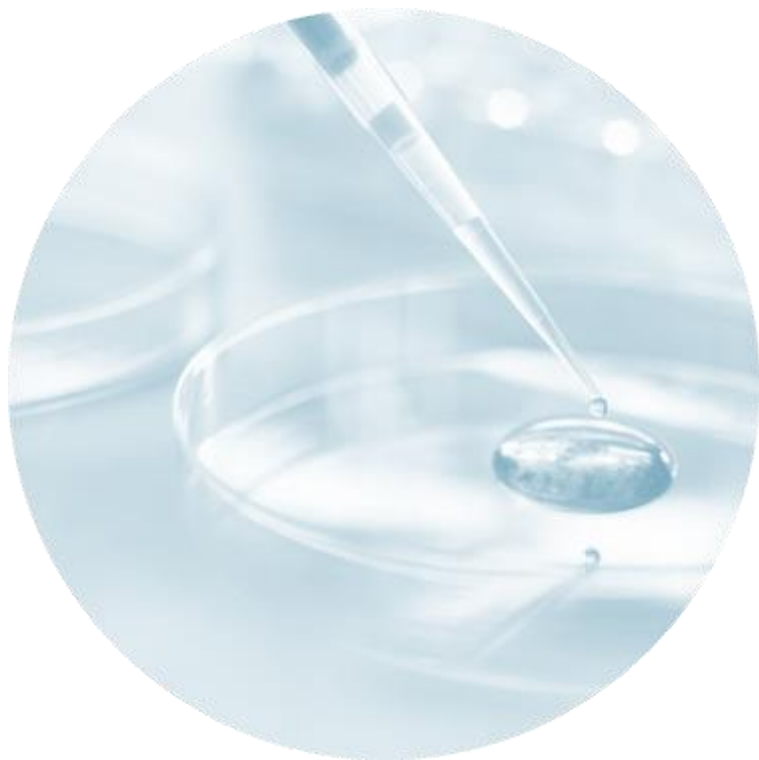
AVIVIT BRENER

PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
DANA-DWEK CHILDREN'S HOSPITAL



CASE PRESENTATION





CASE PRESENTATION

- ש.
- ברקע הריון תאומים לאחר IVF
- הריון: IUGR
- לידה: CS בשבוע 35,
משקל לידה 1530 גרם SGA
(משקל התאום 2800 גרם)
- ינקות: FTT,
קשיי האכלה משמעותיים,
עליה איטית במשקל ובאורך
- ללא אירועים חשודים
להיפוגליקמיה

**EMERGENCY
ROOM**

CASE PRESENTATION

בגיל שנה:

FTT קיצוני:

- אורך 4SDS-
- משקל 7SDS-
- היקף ראש 1.4SDS-

דיסמורפיזם: FRONTAL BOSSING

**המיהיפרטרופיה: אסימטריה בין גפיים
תחתונות**

קלינודקטיליה

אשכים טמירים דו"צ, גניטליה זכרית



RUSSEL SILVER SYNDROME

אבחנה קלינית וגנטית

CASE PRESENTATION

Harold Chen, Russel Silver syndrome. 2016

Approach to the Patient With Suspected Silver-Russell Syndrome

Uttara Kurup,^{1,*} David B. N. Lim,^{2,*} Helena Palau,¹ Avinaash V. Maharaj,¹ Miho Ishida,¹ Justin H. Davies,^{2,3,**} and Helen L. Storr^{1,**}

¹Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute (WHRI), Charterhouse Square, Barts and the London School of Medicine, London EC1M 6BQ, UK

²Paediatric Endocrinology, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton SO16 6YD, UK

³Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK

NETCHINE-HARBISON CRITERIA

≥4/6 – clinical diagnosis

3/6 → molecular testing

Table 2. NH-CSS criteria for clinical Silver-Russell syndrome (SRS) diagnosis

Diagnostic features of SRS (NH-CSS criteria)	Clinical features associated with SRS but not specific to SRS
Small for gestational age (birth weight and/or length ≥ 2 SDS below the mean for gestational age)	Triangular face Fifth finger clinodactyly Shoulder dimples
Postnatal growth failure (length/height ≥ 2 SDS below the mean at 24 months)	Micrognathia Low muscle mass Excessive sweating
^a Relative macrocephaly at birth (head circumference > 1.5 SDS above birth weight and/or length)	Low-set and/or posteriorly rotated ears Downturned mouth
^a Frontal bossing or prominent forehead (forehead projecting beyond the facial plane on a side view as a toddler [1–3 years])	High-pitched or squeaky voice Prominent heels Delayed closure of fontanelle
Body asymmetry (limb length discrepancy ≥ 0.5 cm, or < 0.5 cm with ≥ 2 other asymmetric body parts)	Male genital abnormalities Speech delay Irregular or crowded teeth
Feeding difficulties or body mass index ≤ 2 SD at 24 months or current use of a feeding tube or cyproheptadine for appetite stimulation	Motor delay Syndactyly of toes Hypoglycemia Scoliosis and/or kyphosis

GENETIC CAUSES

Defects in methylation in chromosome 11p15.5

(30-50%)

H19- IGF2- CDKN1C genes

↑IGF1

UPD 7 mat (~10%)

Overexpression of maternal growth limiting genes

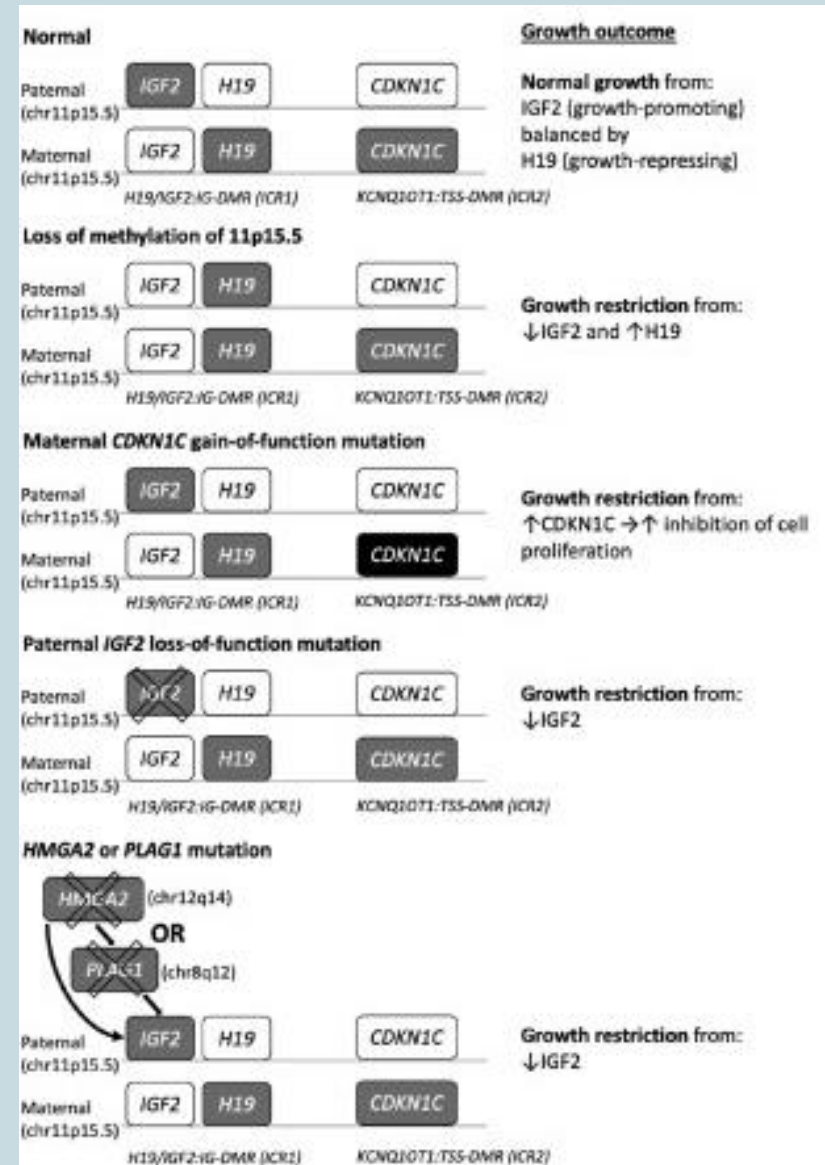
cognitive delay

Isodisomy can lead to recessive conditions such as CF

Monogenic causes (rare)- AD

Paternal defects in CDKN1C, IGF2

HMGA2/PLAG1 defects, not imprinted



RUSSEL SILVER SYNDROME

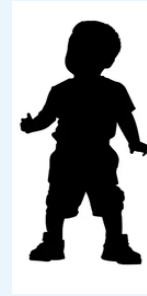
אבחנה קלינית וגנטית

**11P15.5 ABNORMAL
METHYLATION**



CASE PRESENTATION

Harold Chen, Russel Silver syndrome. 2016



בגיל 3 שנים:

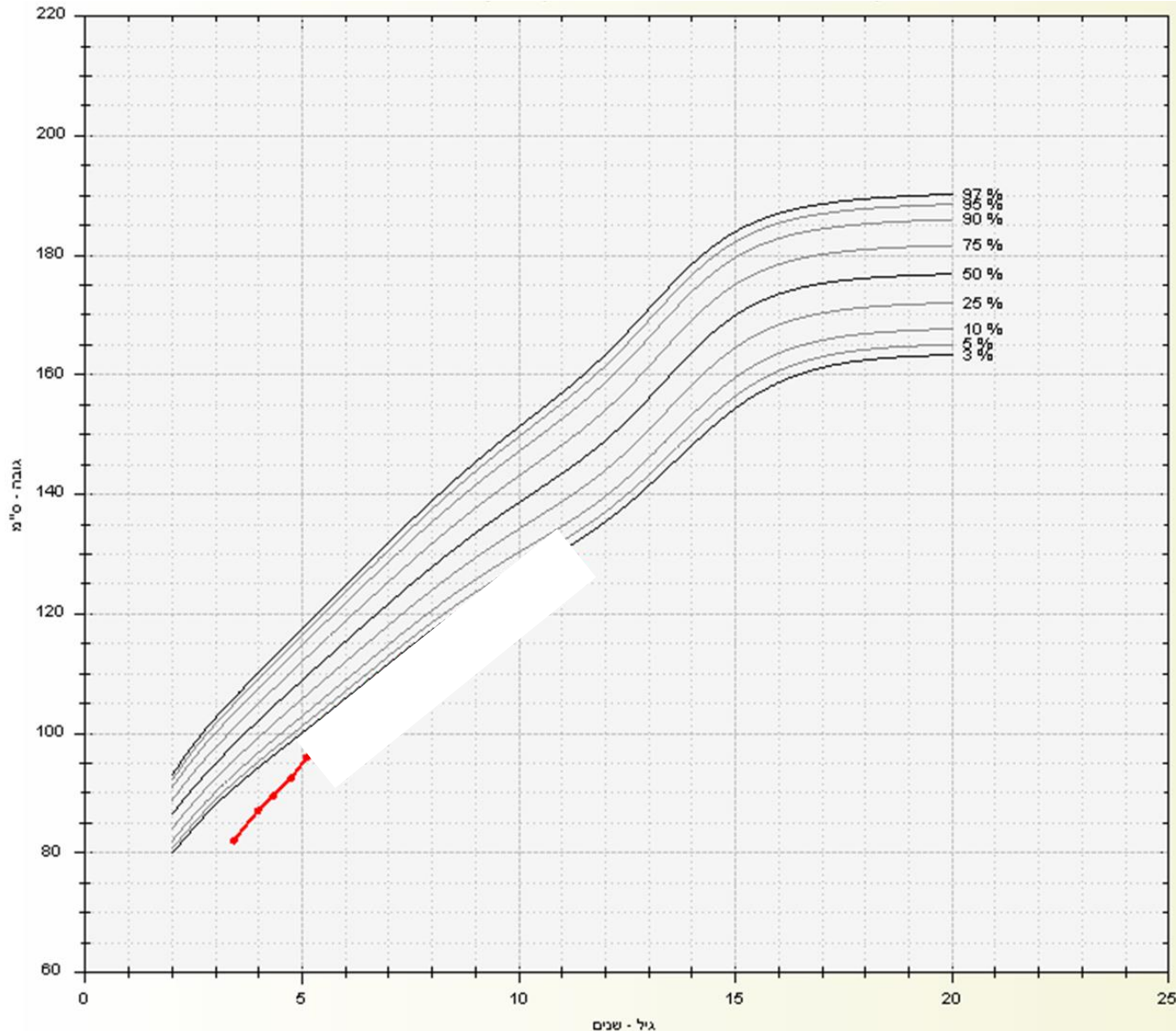
○ קשיים באכילה, ליווי ע"י דיאטנית,
תוספת פדיאשור

○ גובה SDS -3

○ משקל SDS -6

○ תבחין גלוקגון: תקין
שיא GH 19.6 נ"ג/מ"ל

○ רמת IGF1 בתחום הנורמה



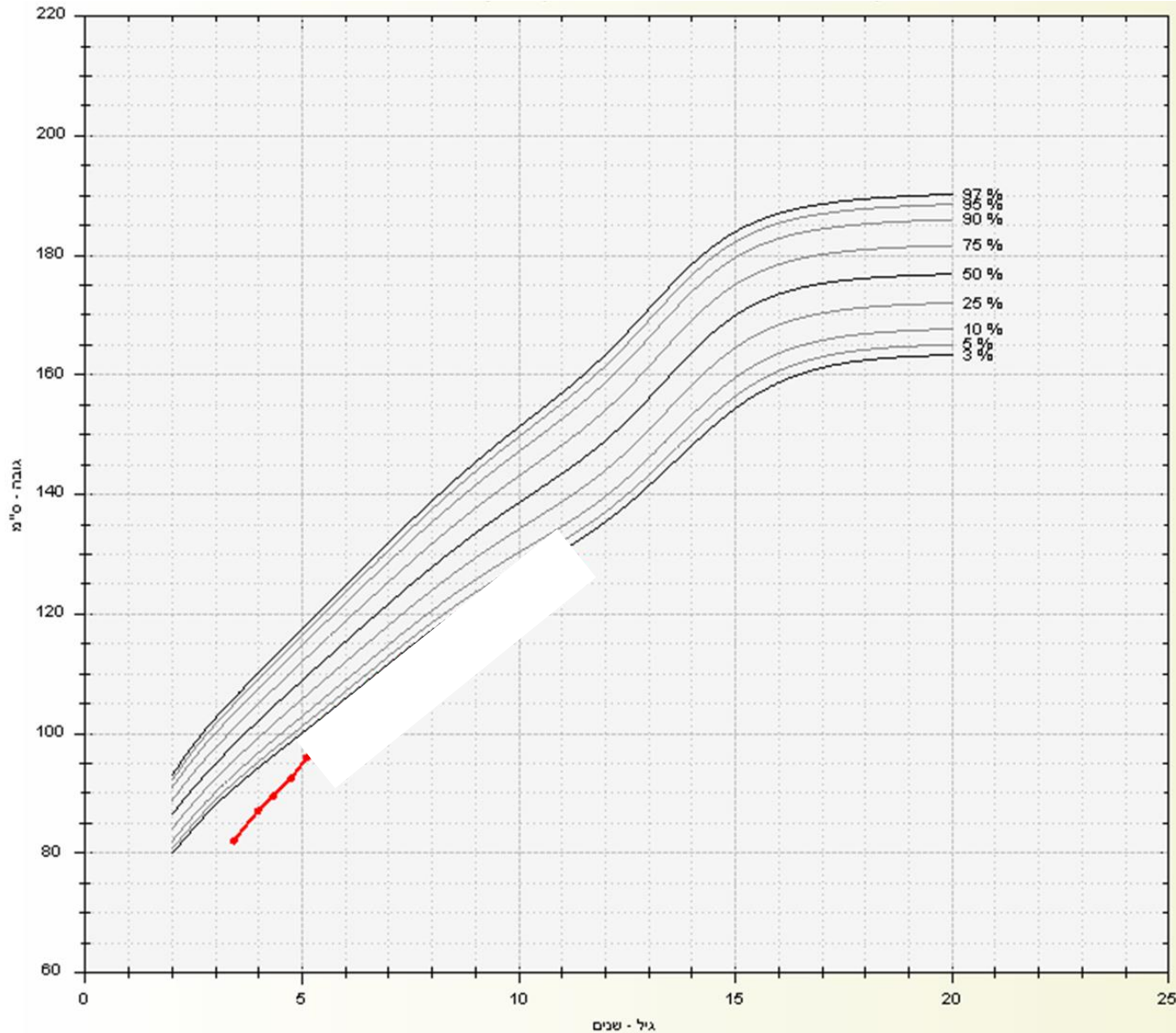


בגיל 5 שנים:

גובה -2.8 SDS ○

משקל -5.5 SDS ○

התחלת טיפול בהורמון גדילה בהתוויה
SGA WITHOUT CATCH UP ○





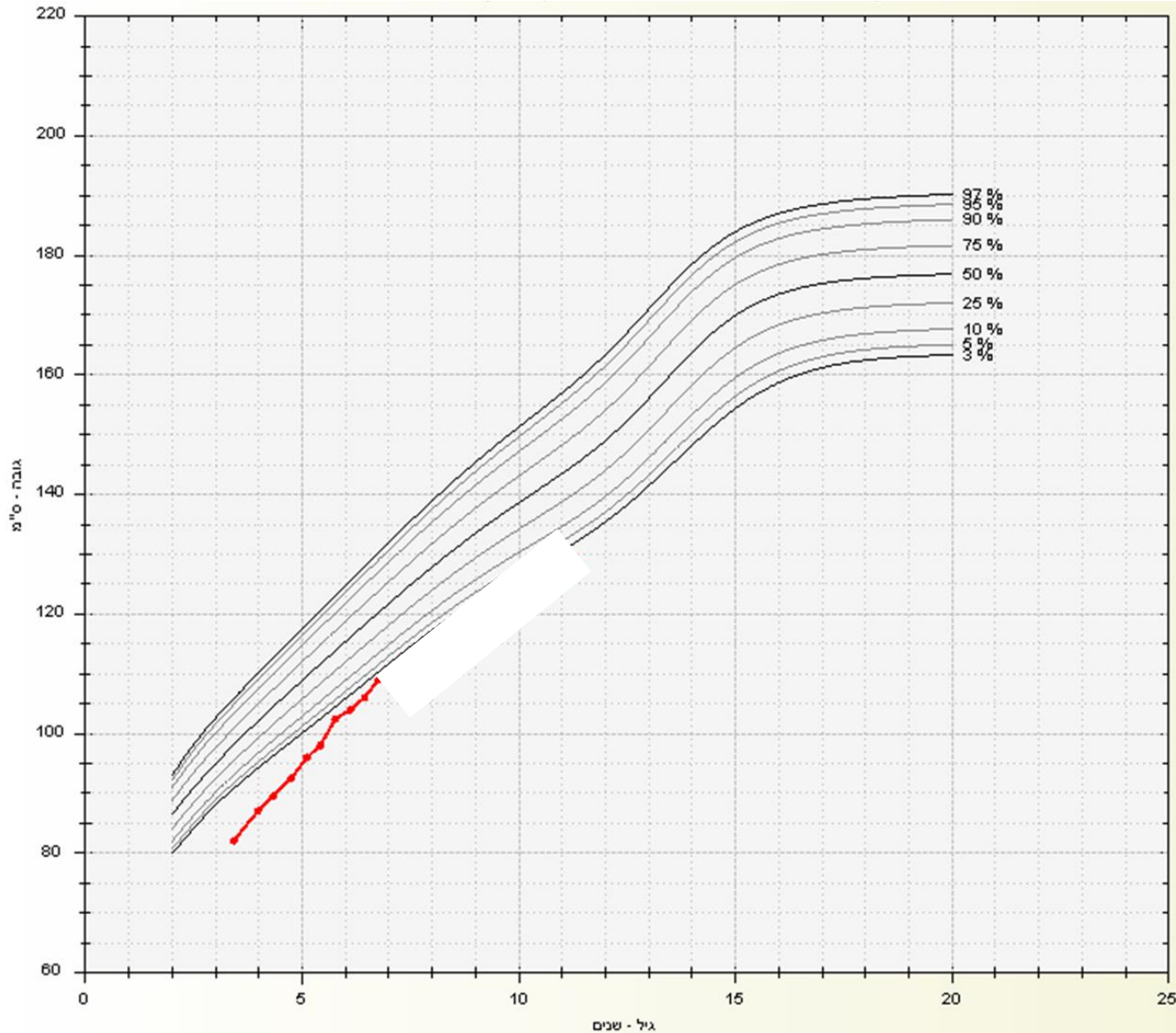
בגיל 5 שנים:

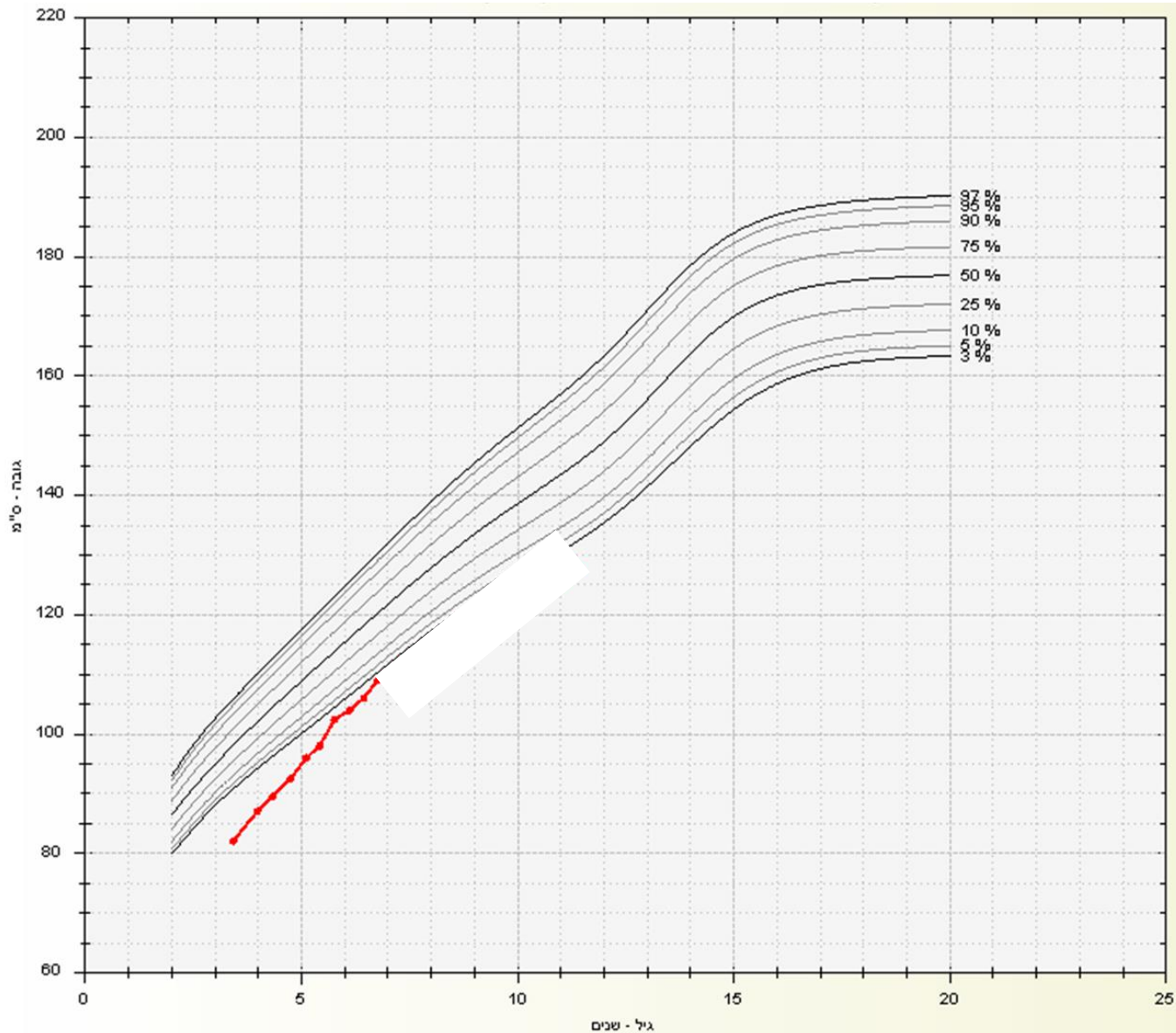
גובה -2.8 SDS ○

משקל -5.5 SDS ○

התחלת טיפול בהורמון גדילה בהתוויה
SGA WITHOUT CATCH UP ○

שיפור בקצב הגדילה ○





בגיל 7 שנים:

גובה -2.1 SDS

משקל -5 SDS

- מלווה על ידי דיאטנית
- מעקב אורתופדי- פער יציב בין הרגליים, הותאמו נעליים





✓ בקר טוב, מה קרה?



זה מגרד? יש הפרשה מהעיניים?
תסתכלי בגב תחתון,
תלחצי עם האצבע ותראי אם נוצר שקע



תיגשו לקופת חולים תבקשי לבדוק לו
שתן בסטיק, שיסתכלו אם יש חלבון



בקר טוב,
ש. התעורר בבקר עם עיניים ושפתיים
נפוחות, אפשר לתת לו פניסטיל?
זה בעייתי ביחד עם ההורמון גדילה?

לא מגרד ואין הפרשה,
יש שקע,
מה עושים???



חלבון גבוה בשתן,
צריך יעוץ נפרולוג, תפנו למיון



נפסיק טיפול בהורמון גדילה,
לא מכירה קשר אבל אברר,
תעדכנו אותי

שם הבדיקה	תוצאה	תוצאה לעמת טווח המרמה
LEUCOCYTES-SED	2./HPF	
ERYTHROCYTES-SED	3./HPF	
COLOR-SED	Yellow	
CLARITY-SED	Clear	
LEUCOCYTES - U STRIP	NEG	
NITRITE- U STRIP	NEG	
PH- U STRIP	8.5	8
PROTEIN- U STRIP	300.0 mg/dL	
GLUCOSE - U STRIP	Normal	
KETONES- U STRIP	NEG	
UROBILINOGEN-U STRIP	Normal	
BILIRUBIN- U STRIP	NEG	
RBC calc. - U STRIP	NEG	
SPECIFIC GRAV-U STRI	1.021	1.025

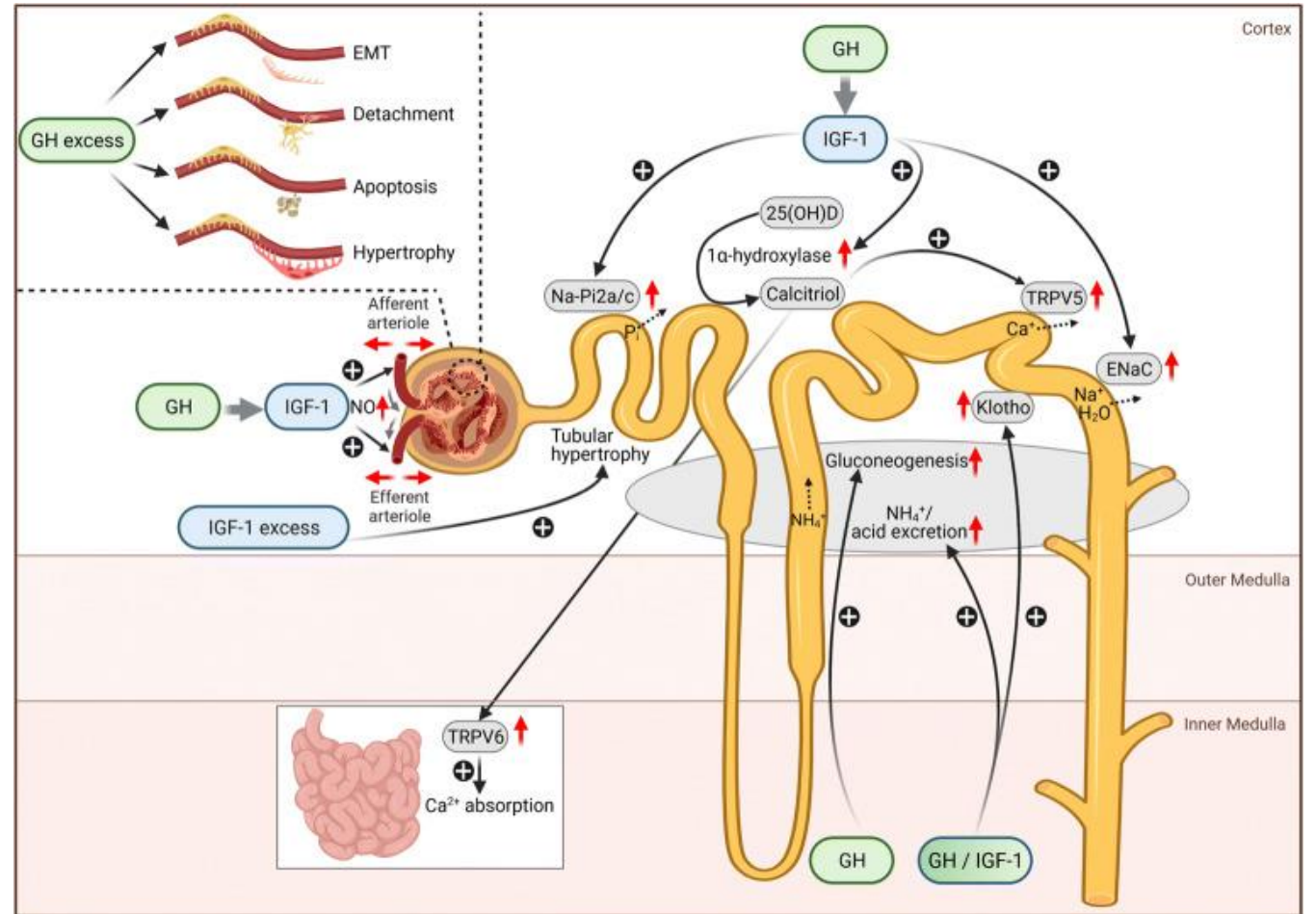


להמשיך טיפול בהורמון גדילה?
זה קשור לטיפול?

THE GLOMERULAR EFFECTS OF EXCESS GH AND IGF1

GH and IGF-1 receptors (GHR/IGF-1R) are widely expressed in the glomerular and tubular cells

GH excess can directly induce glomerulosclerosis and podocyte injury



THE GLOMERULAR EFFECTS OF EXCESS GH AND IGF1

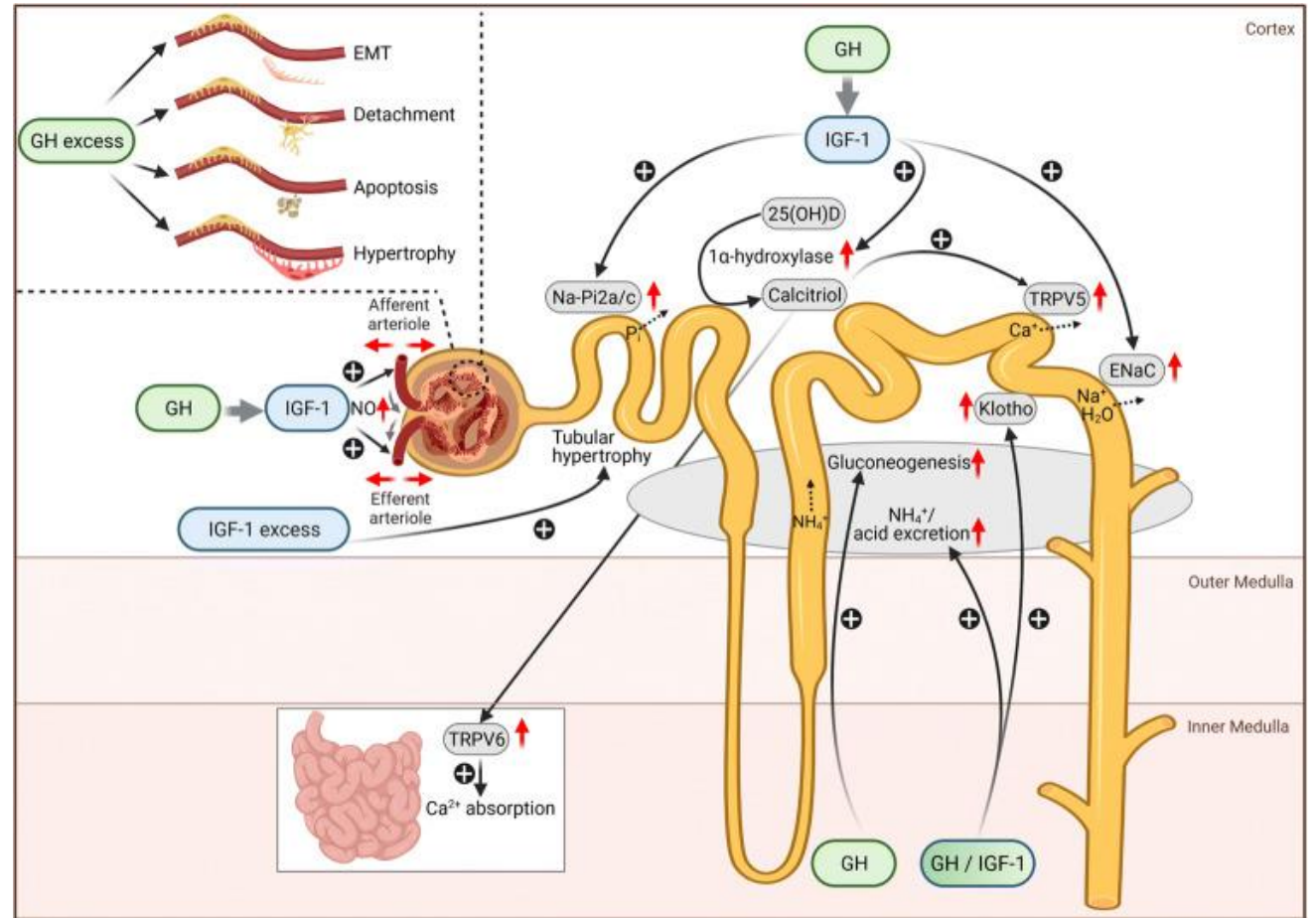
Podocyte injury: hypertrophy, apoptosis, dedifferentiation and cross-linking of the basement membrane



increased permeability to albumin



proteinuria



Physiologic cortisol secretion 6-8 mg/m²/dy divided to 2-3 doses

Stress dose of hydrocortisone 50 mg/m²/dy divided to 4 doses

40 mg prednisone = 160 mg hydrocortisone

Corticosteroid Conversion Chart

Glucocorticoid	Approximate Equivalent Dose (mg)	Relative Anti-Inflammatory (Glucocorticoid) Potency	Relative Mineralocorticoid (Salt Retaining) Potency	Biological Half-Life (Hours)
Short-Acting				
Cortisone	25	0.8	0.8	8 - 12
Hydrocortisone	20	1.0	1.0	8 - 12
Intermediate-Acting				
Triamcinolone	4			
Methylprednisolone	4	5	0.5	18 - 36
Prednisolone	5	4	0.8	18 - 36
Prednisone	5	4	0.8	18 - 36
Long-Acting				
Dexamethasone	0.75	25	0.0	36 - 54

NEPHROTIC SYNDROME

- הפסקת הטיפול בהורמון גדילה
- התחלת טיפול: פרדניזון 40 מ"ג/יום
- מהלך: התחדשות פרוטאינוריה בעת ניסיון הפחתת מינון והפסקה של פרדניזון

Physiologic cortisol secretion 6-8 mg/m²/dy divided to 2-3 doses

Stress dose of hydrocortisone 50 mg/m²/dy divided to 4 doses

40 mg prednisone = 160 mg hydrocortisone

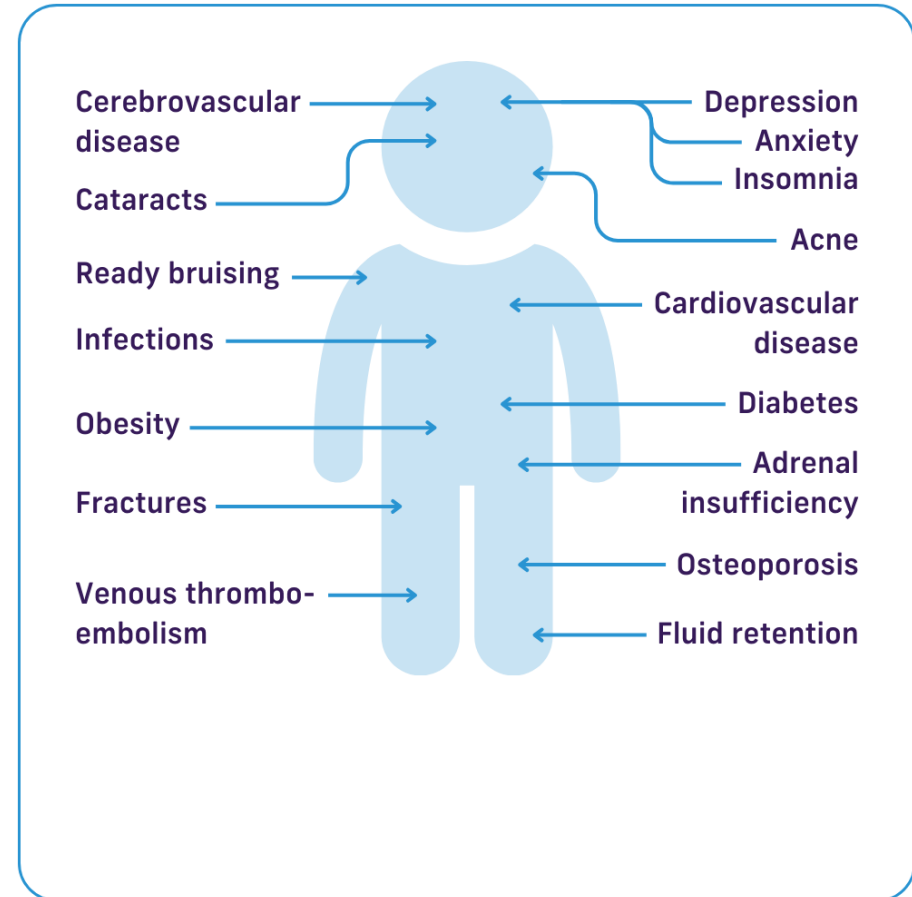
FREQUENT RELAPSING NEPHROTIC SYNDROME

Corticosteroid Conversion Chart				
Glucocorticoid	Approximate Equivalent Dose (mg)	Relative Anti-Inflammatory (Glucocorticoid) Potency	Relative Mineralocorticoid (Salt Retaining) Potency	Biological Half-Life (Hours)
Short-Acting				
Cortisone	25	0.8	0.8	8 - 12
Hydrocortisone	20	1.0	1.0	8 - 12
Intermediate-Acting				
Triamcinolone	4			
Methylprednisolone	4	5	0.5	18 - 36
Prednisolone	5	4	0.8	18 - 36
Prednisone	5	4	0.8	18 - 36
Long-Acting				
Dexamethasone	0.75	25	0.0	36 - 54

- STEROID SPARING: CELLCEPT

SIDE EFFECTS OF STEROIDAL THERAPY

- Stunted growth
- Weight gain
- Elevated blood pressure
- Hyperglycemia
- Behavioral changes

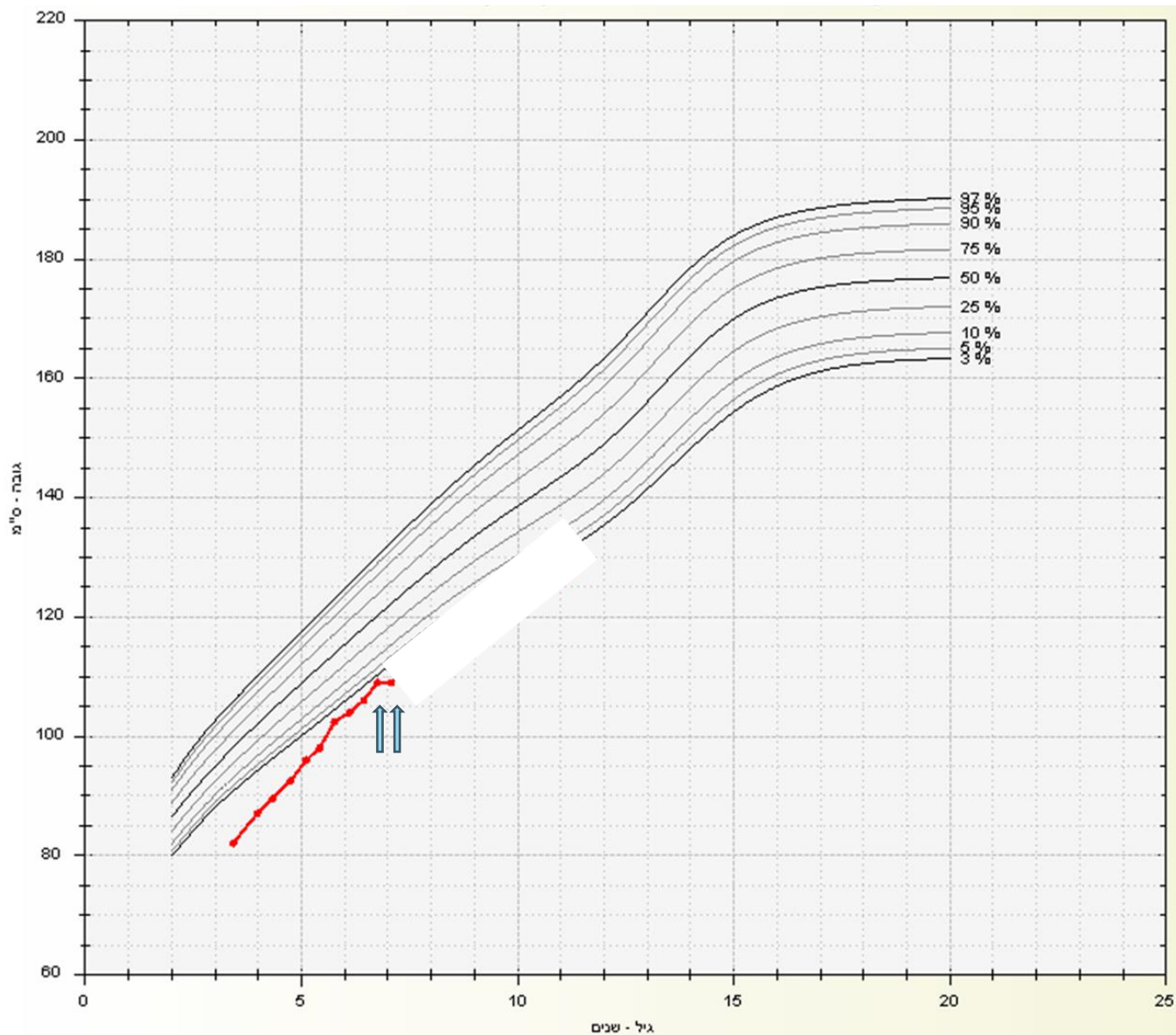


IATROGENIC CUSHING'S SYNDROME



- Skin manifestations: acne, hirsutism, striae, bruises
- Body composition deterioration:
 - Bone mass loss
 - Muscle mass loss
 - Ectopic fat deposition: MASLD

Adrenal insufficiency

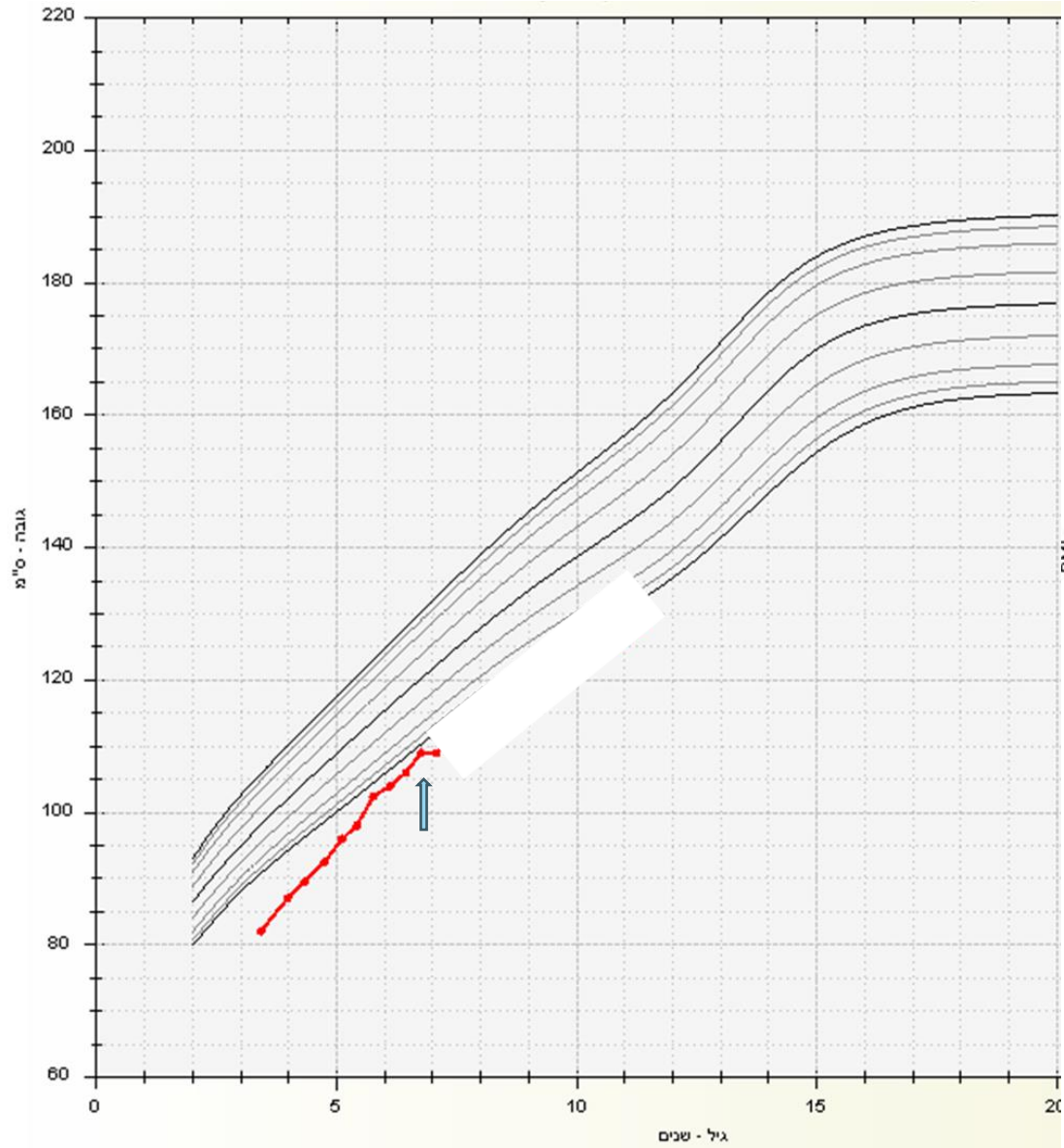


תחת טיפול סטירואידלי במינון גבוה:

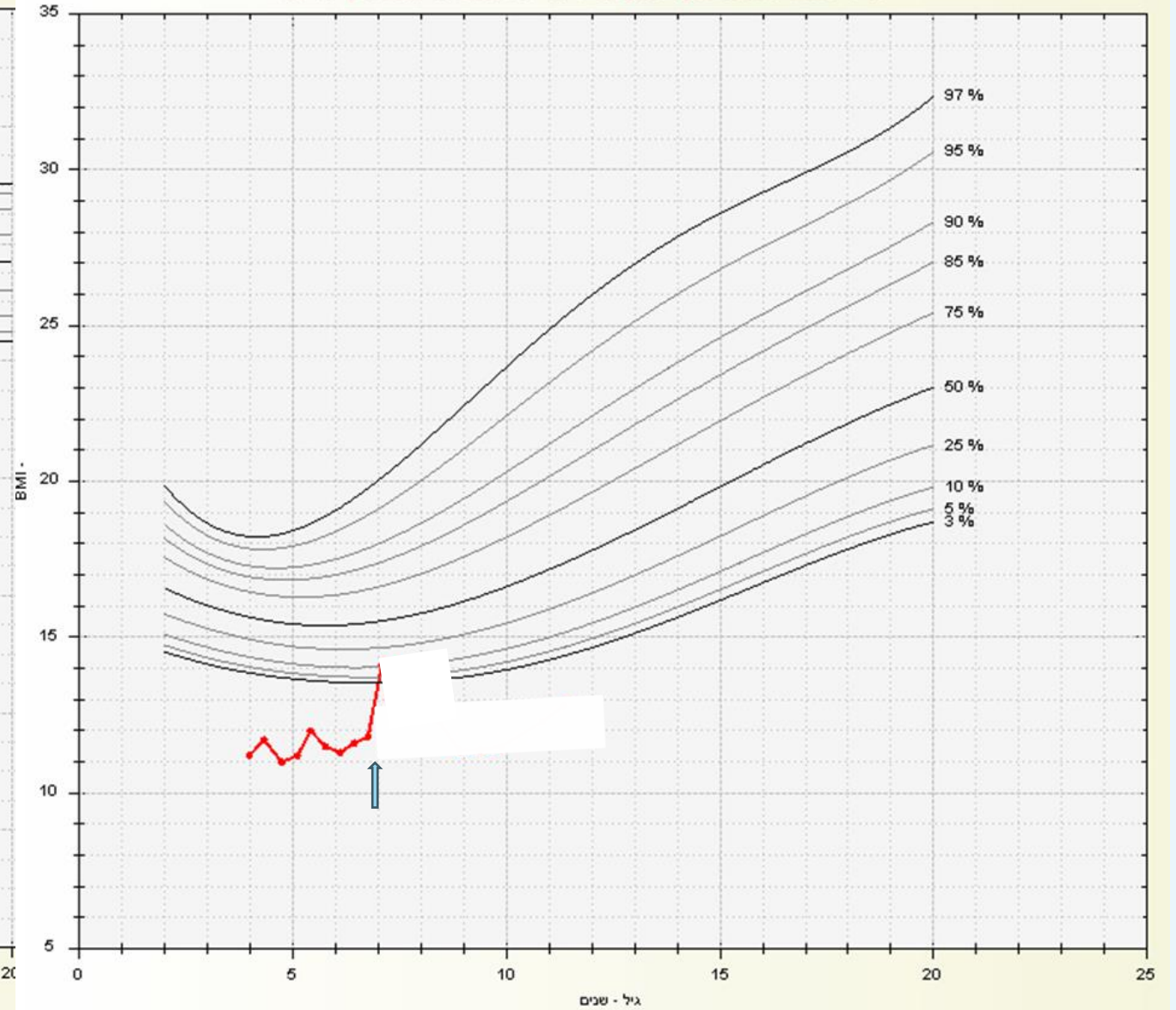
עצירת גדילה לגובה

מגמת עליה במשקל

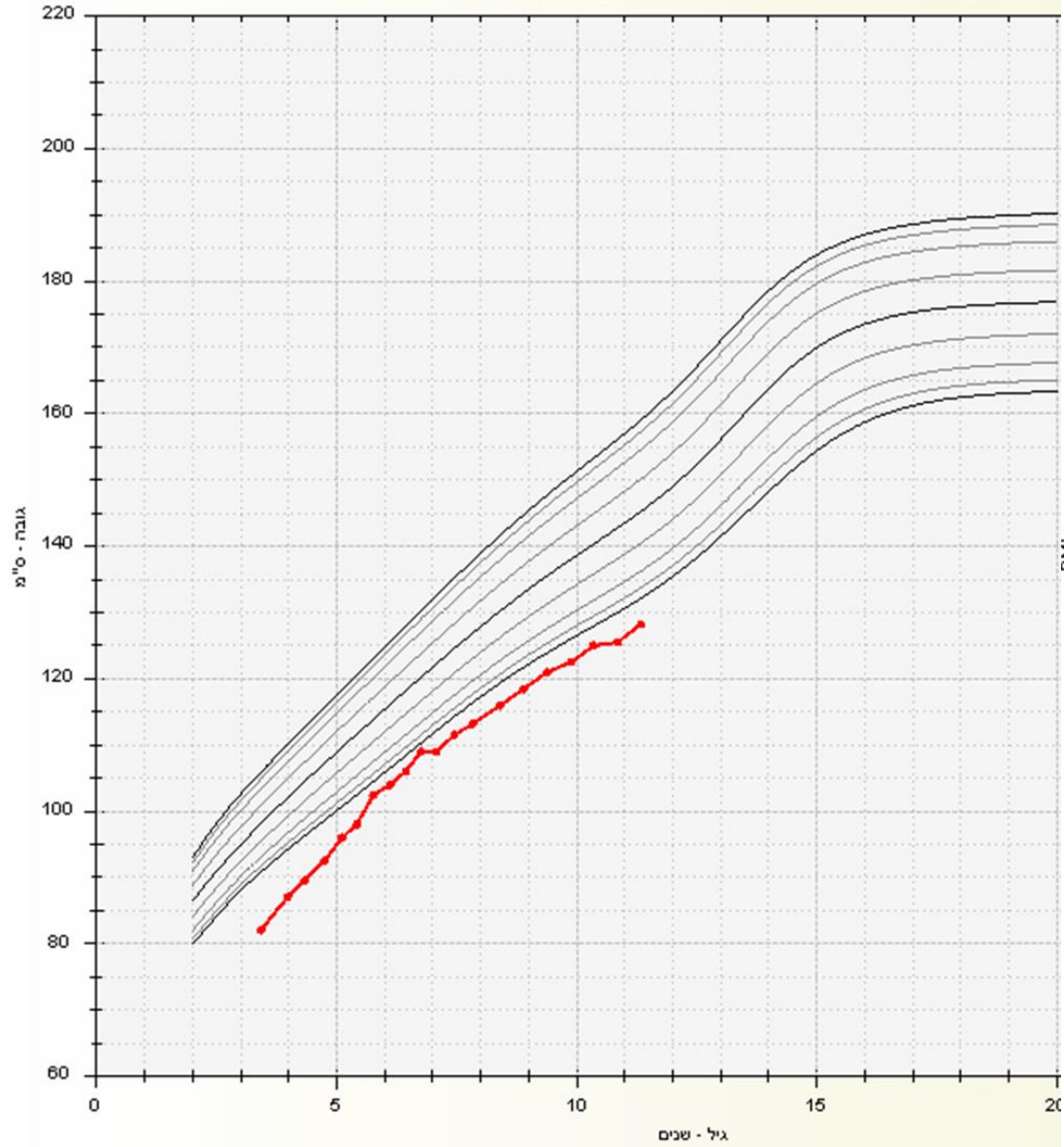
height



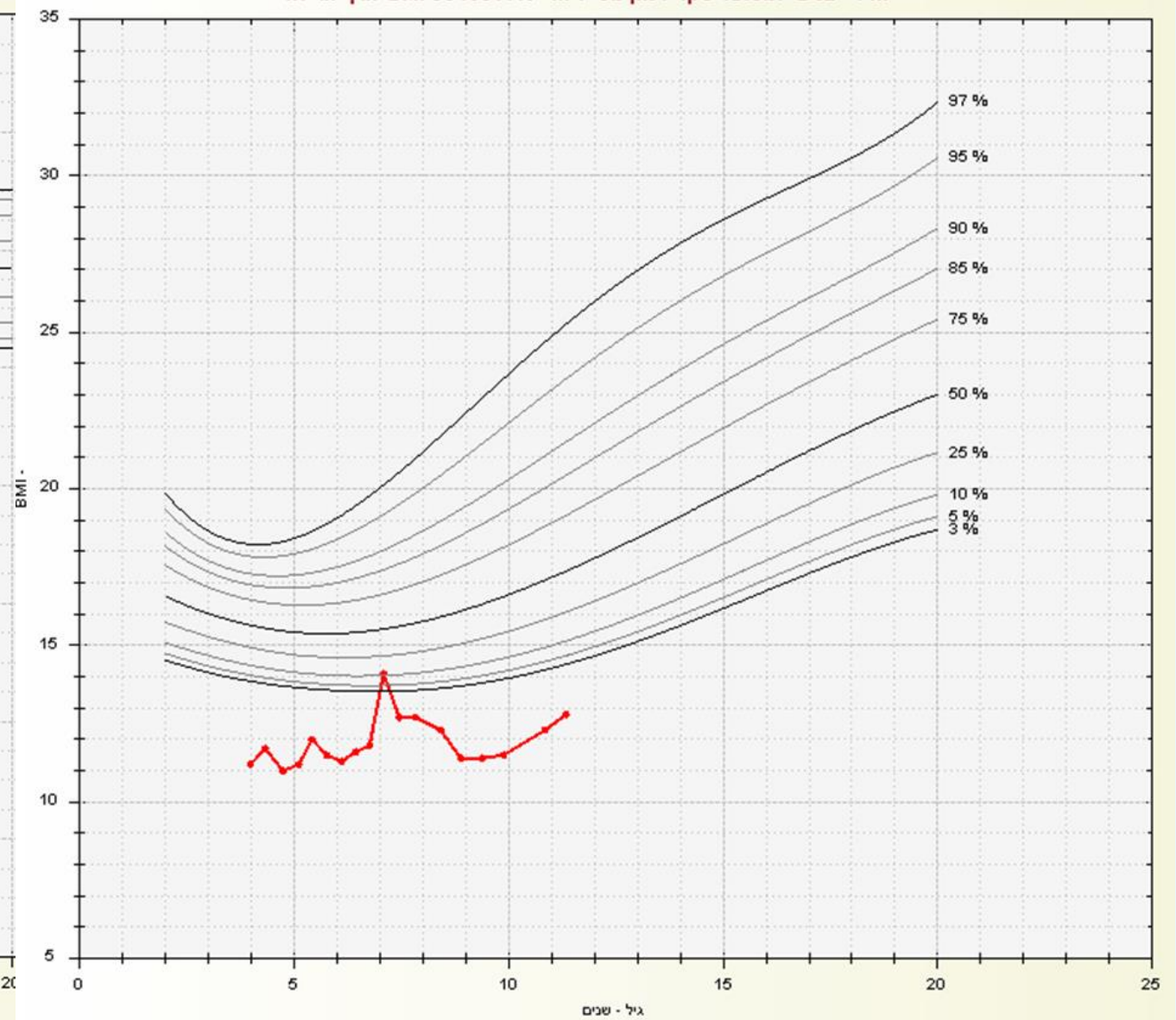
BMI

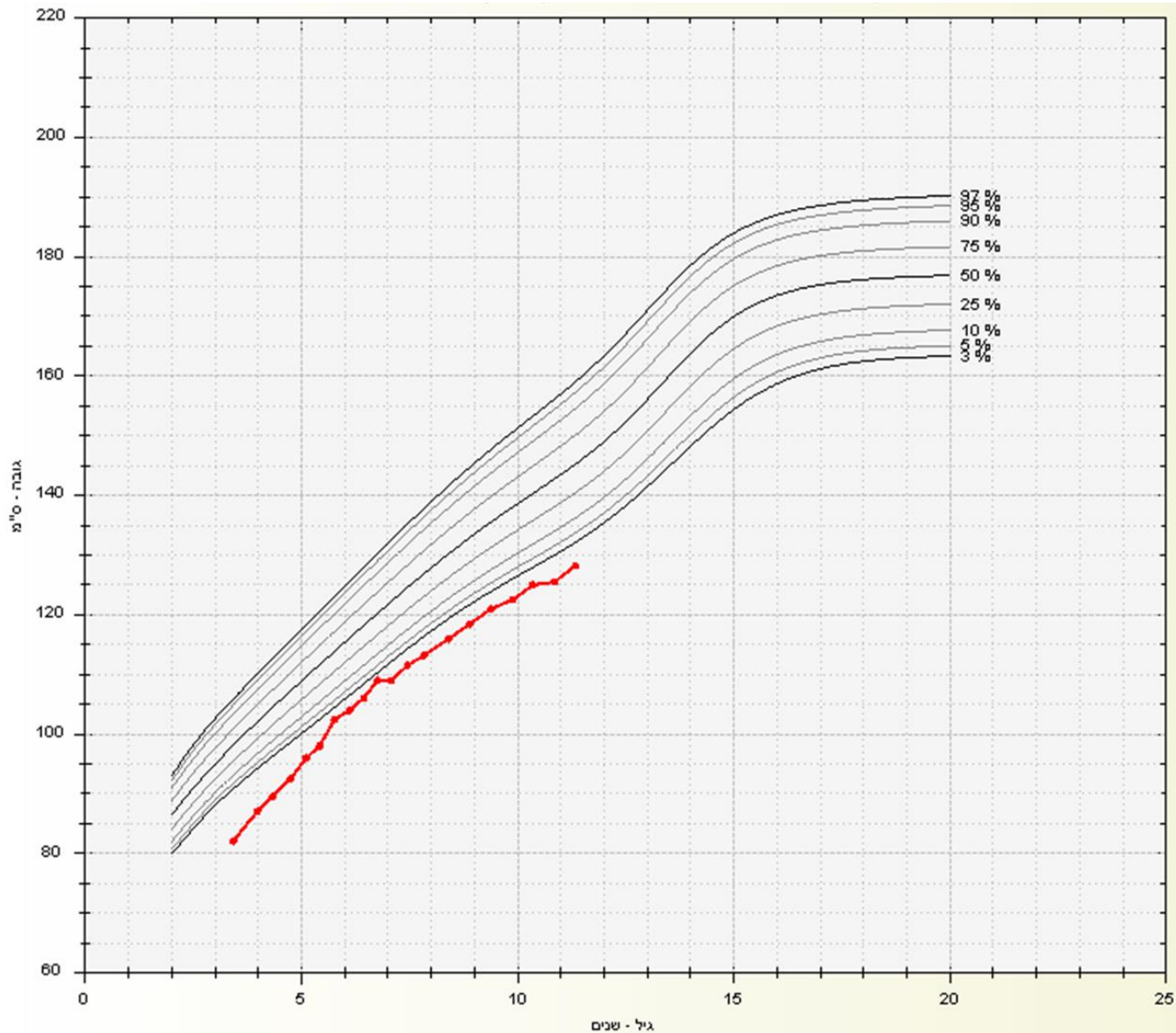


height



BMI





כיום, בגיל 11 שנים:

ברמיסיה ממושכת

שנה לאחר הפסקת הטיפול ב-CELLCEPT

גובה SDS -2.5

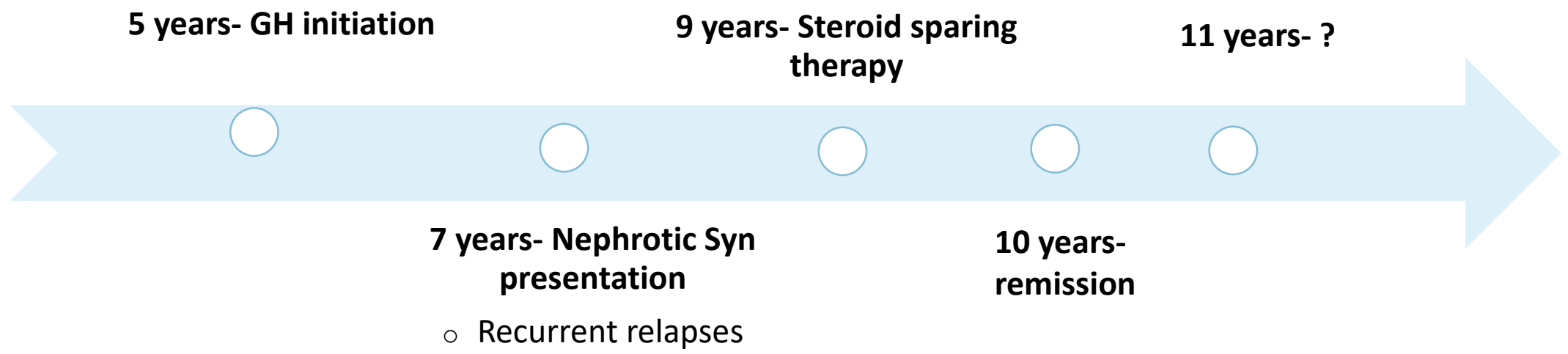
משקל SDS -4

בבדיקה: טרום התבגרותי (TV 3CC)

יש סימני אדנרכה

גיל עצמות תואם גיל כרונולוגי

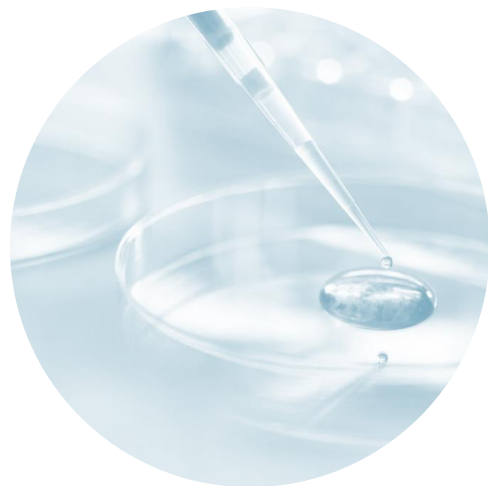
—
TIME LINE



DILEMMAS

- SAFETY OF GH THERAPY
- LONG-TERM RENAL OUTCOME
- METABOLIC IMPLICATIONS
- BONE HEALTH
- ADULT HEIGHT





THANK YOU



AVIVITB@TLVMC.GOV.IL