NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE AND PRACTICE

Tre casi singolari di bassa statura

Dott.ssa Valentina Pampanini, MD, PhD

UO di Diabetologia e Patologia dell'Accrescimento
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Tre casi singolari di bassa statura

❖ Abstract

- Un bambino di 8 aa e 8/12 giunge alla nostra osservazione per bassa statura. I test di stimolo mostrano un deficit di GH dopo arginina e clonidina, con ipoplasia ipofisaria evidenziata alla RM. Viene pertanto prescritta terapia con GH
- Nel corso del follow-up si evidenziano un ipotiroidismo centrale e un deficit di prolattina, per cui viene iniziata terapia con levotiroxina
- Viene successivamente avviata analisi genetica per geni ipofisari che risulta positiva per mutazione in emizigosi del gene IGSF1
- Due fratelli minori si presentano con quadro analogo caratterizzato da bassa statura ed ipotiroidismo centrale, con successiva identificazione della stessa mutazione

Tre casi singolari di bassa statura

❖ Abstract

- La sindrome da mutazione di IGFS1 è una malattia X-linked di recente scoperta, caratterizzata da ipotiroidismo centrale, ritardato incremento del testosterone durante la pubertà, macrorchidismo in età adulta, deficit di prolattina variabile, e occasionalmente deficit di GH parziale e transitorio
- La mutazione di IGFS1 rappresenta la causa genetica più comune di ipotiroidismo centrale

Tre casi singolari di bassa statura

❖ Background

- La sindrome da deficit di IGSF1 X-linked è stata descritta per la prima volta nel 2012
- Ad oggi la casistica più estesa ha identificato e descritto 69 pazienti di sesso maschile affetti e 56 pazienti di sesso femminile portatrici della mutazione
- Il gene IGSF1 codifica per una glicoproteina di membrana coinvolta nella glicosilazione e nel *trafficking* proteico verso la superficie cellulare

Tre casi singolari di bassa statura

❖ Background

- Il fenotipo nei maschi è caratterizzato da ipotiroidismo congenito centrale, ritardato aumento del testosterone in pubertà ma normale timing di progressione del volume testicolare, macrorchidismo nell'adulto, deficit di GH parziale in alcuni pazienti in etá pediatrica, normali o elevati livelli di IGF1 in etá adulta, deficit di prolattina e sovrappeso

- Nelle femmine può raramente manifestarsi un ipotiroidismo centrale

- La terapia si basa prevalentemente sull'utilizzo di Levotiroxina per la correzione dell'ipotiroidismo centrale e del rhGH nel caso in cui si associ un deficit di GH

Tre casi singolari di bassa statura - 1

❖ Anamnesi

- Motivo della visita: un bambino di 8 aa e 8/12 giunge alla nostra osservazione per bassa statura
- Anamnesi fisiologica: primogenito di tre germani, genitori non consanguinei, nato da gravidanza insorta spontaneamente e decorsa regolarmente, esitata in TC alla 42^settimana di EG. PN 4500 g (2.37 SDS), LN 52 cm (0.46 SDS). Buon adattamento alla vita extrauterina. Periodo neonatale decorso regolarmente. Allattamento al seno. Regolare acquisizione delle tappe di sviluppo psicomotorio
- Anamnesi patologica remota: nulla da segnalare
- Anamnesi familiare: muta per patologie degne di nota. Statura padre 178 cm, statura madre 160 cm, menarca 14 aa, target genitoriale 175.5 cm . Non familiarità per bassa statura.

Tre casi singolari di bassa statura - 1

❖ Dati clinici

- E.C.: 8 aa e 8/12
- Statura 116.5 (-2.2 SDS)
- Peso 27.8 kg (-0.46 SDS)
- Aspetto armonico, non note dismorfiche
- Volume testicolare 2 ml, pubarca I (Tanner)
- Tiroide non palpabile
- Nulla da rilevare a carico di cuore, torace e addome
- Sviluppo cognitivo adeguato

Tre casi singolari di bassa statura - 1

❖ Test laboratoristici

Indagini di primo e secondo livello per bassa statura:

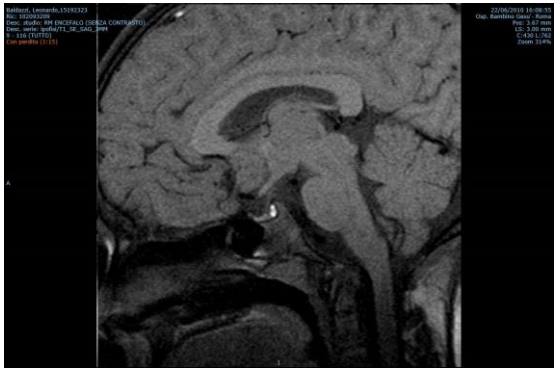
- Malattia celiaca: neg
- FT4 0.99 ng/dl (vn 0.7-1.8), TSH 1.6 mIU/ml (vn 0.6-6.3)
- **IGF1 45.7** ng/ml (-2.28 SDS), IGFBP-3 3.6 mcg/ml
- Test di stimolo per GH:
  - clonidina: **picco GH 4.77** ng/ml (vn > 8 ng/ml)
  - arginina: **picco GH 0.52** ng/ml (vn > 8 ng/ml)

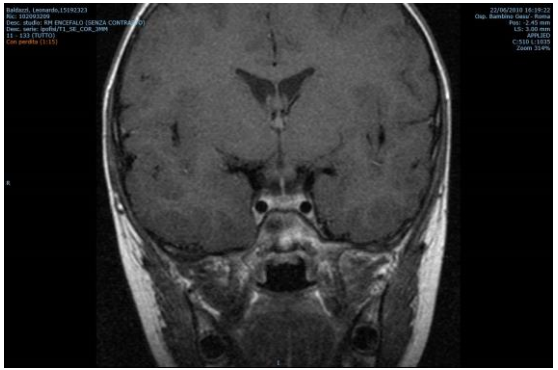
Tre casi singolari di bassa statura -1

❖ Imaging

- Rx mano e polso sinistri: etá ossea pari a 6 aa (G&P)

- RM encefalo e ipofisi: "...**Adenoipofisi sottile** (spessore max di circa 2.5 mm), con profilo superiore concavo, segnale sostanzialmente omogeneo in condizioni basali. Lieve asimmetria del pavimento sellare, con sottoslivellamento dell'emiporzione di sinistra, in verosimile rapporto alla diversa pneumatizzazione del seno sfenoidale. Neuroipofisi di regolare segnale, in sede. Peduncolo ipofisario di calibro regolare, in asse."





Tre casi singolari di bassa statura -1

- Diagnosi e ulteriori accertamenti

Deficit di GH isolato in ipoplasia ipofisaria

Si effettua a completamento ACTH test con Synachten 0.25 mg ev:

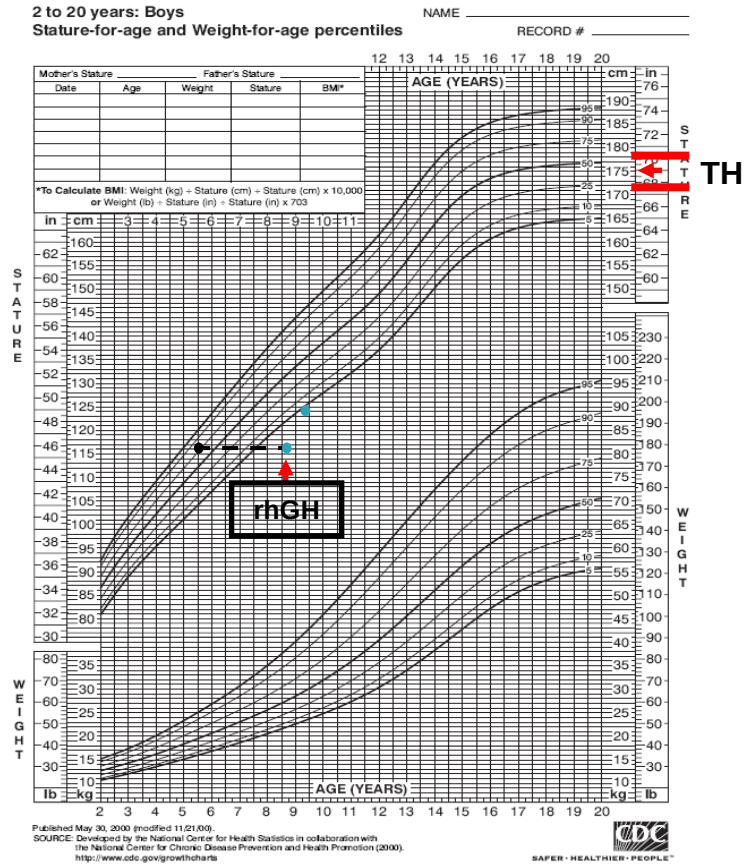
- cortisolo basale 17.12 mcg/dl (vn 4-22), picco di cortisolo dopo stimolo 27.87 mcg/dl
- ACTH basale 13.3 pg/ml

Tre casi singolari di bassa statura - 1

- Trattamento

➠ Terapia con rhGH al dosaggio di 1.1 mg/die per 5 gg/settimana (pari a 28 ug/kg/die)

- Trattamento



Tre casi singolari di bassa statura - 1

❖ Follow-up clinico-laboratoristico

- E.C.: 11 aa e 3/12
- Statura 137 cm (-1.28 SDS)
- Peso 39.5 kg (-0.12 SDS)
- Volume testicolare 4 ml, pubarca I (Tanner)
- Velocità di crescita 5.2 cm/aa
- **Prolattina 0.4 ng/ml**
- **FT4 0.77 ng/dl, TSH 1.28 mcUI/ml**
- Cortisolo 15mcg/dl (vn 4-22)
- ACTH 14 pg/ml

➠ Levotiroxina 25 mg/die

Tre casi singolari di bassa statura - 1

❖ Follow-up clinico-laboratoristico

- E.C.: 14 aa e 8/12
- Statura 162.4 cm (-1.28 SDS)
- Peso 58 Kg (-0.12 SDS)
- Volume testicolare 20-25 ml, pubarca IV
- LH 0.6 mU/ml, **FSH 7.2 mU/ml**
- GnRH test: picco di LH 24.84 mU/ml, picco di FSH 22.48 mU/ml
- **Testosterone 199.6 ng/dl**
- Insulina 12.36 mU/l, HbA1c 32 mmmol/mol

Tre casi singolari di bassa statura - 1

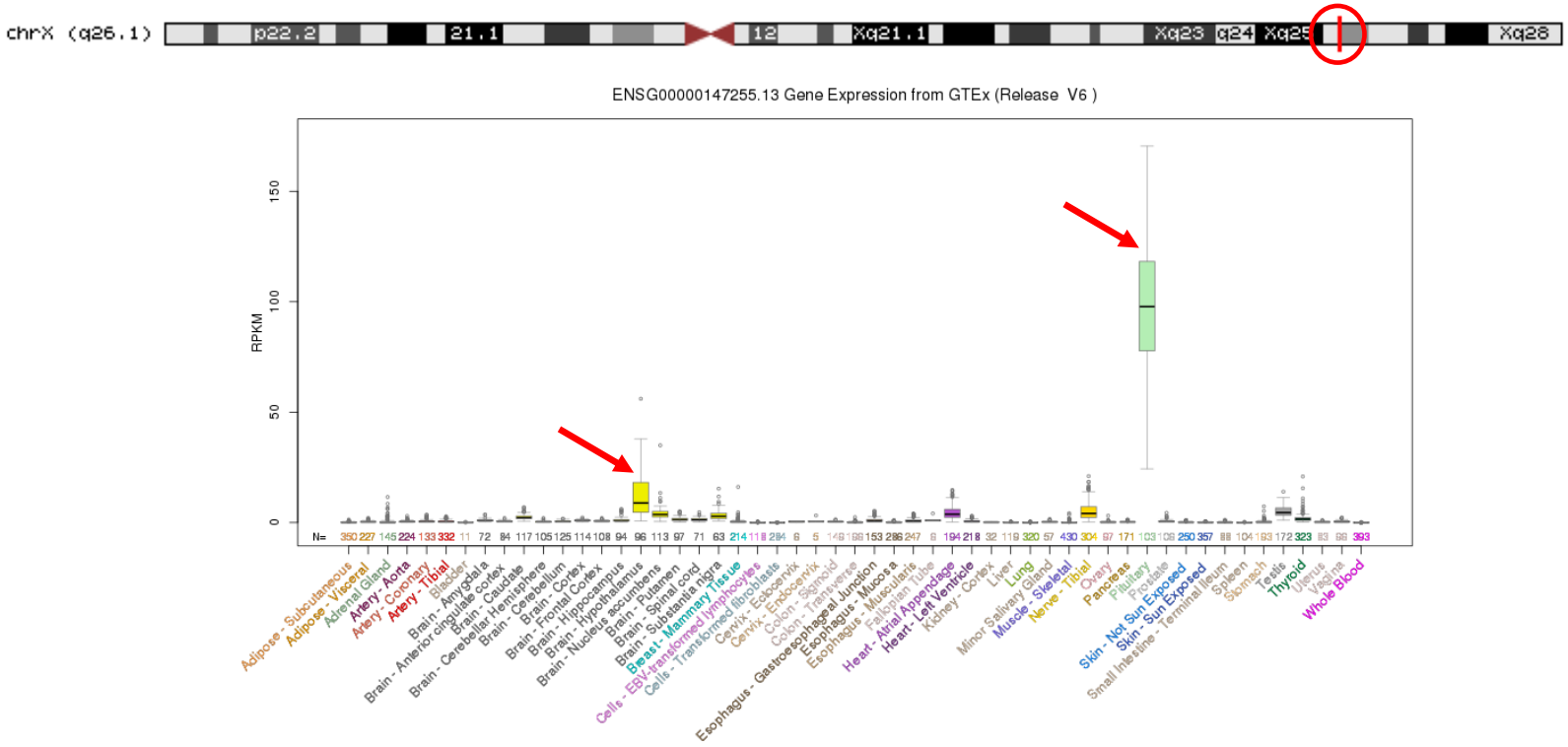
- Ipotesi diagnostiche e ulteriori accertamenti

Deficit di GH + Deficit di prolattina + Ipotiroidismo centrale

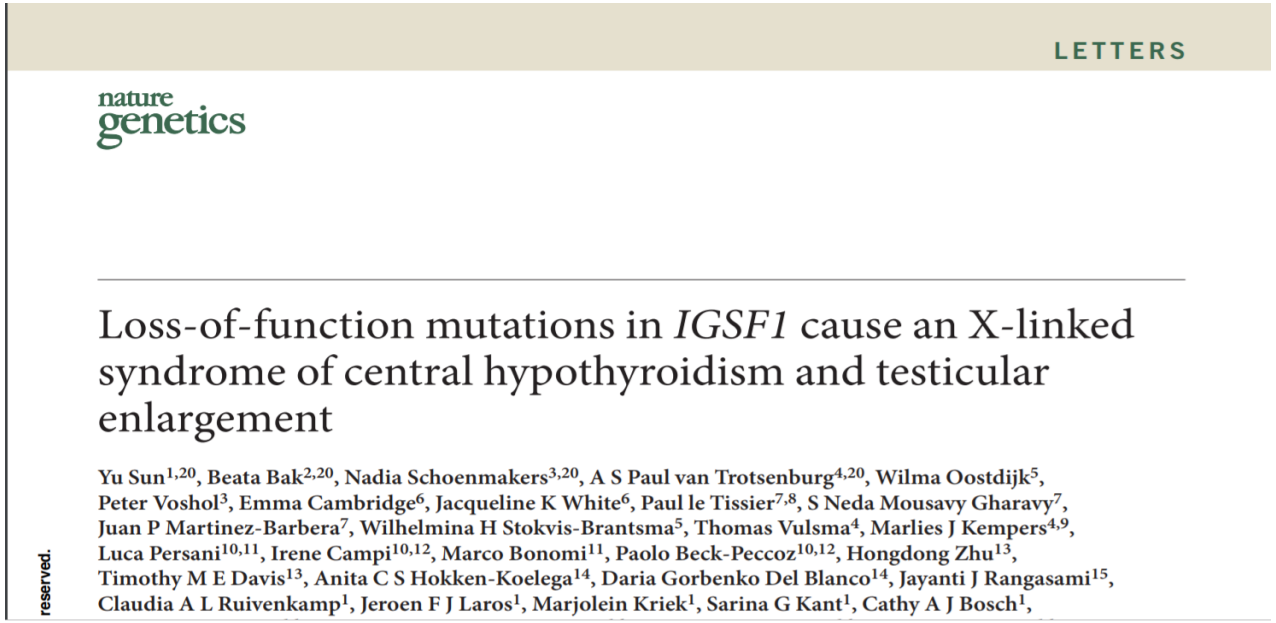
Si avvia analisi Sanger per geni ipofisari (GHRH, GHRHR, GH1, GHR, IGF1, IGF1R, BTK, STAT5B, IGFALS, PAPPA2, IGFBP3, IGF2, IGSF1):

" L'analisi ha rilevato la presenza della variante genomica c.3548G>T in condizione di emizigosi nel gene IGSF1"

Tre casi singolari di bassa statura



Tre casi singolari di bassa statura



LETTERS

nature genetics

Loss-of-function mutations in *IGSF1* cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement

Yu Sun[1,20], Beata Bak[2,20], Nadia Schoenmakers[3,20], A S Paul van Trotsenburg[4,20], Wilma Oostdijk[5], Peter Voshol[3], Emma Cambridge[6], Jacqueline K White[6], Paul le Tissier[7,8], S Neda Mousavy Gharavy[7], Juan P Martinez-Barbera[7], Wilhelmina H Stokvis-Brantsma[5], Thomas Vulsma[4], Marlies J Kempers[4,9], Luca Persani[10,11], Irene Campi[10,12], Marco Bonomi[11], Paolo Beck-Peccoz[10,12], Hongdong Zhu[13], Timothy M E Davis[13], Anita C S Hokken-Koelega[14], Daria Gorbenko Del Blanco[14], Jayanti J Rangasami[15], Claudia A L Ruivenkamp[1], Jeroen F J Laros[1], Marjolein Kriek[1], Sarina G Kant[1], Cathy A J Bosch[1],

reserved.

Nature Genetics 2012;44:1375-81

Tre casi singolari di bassa statura

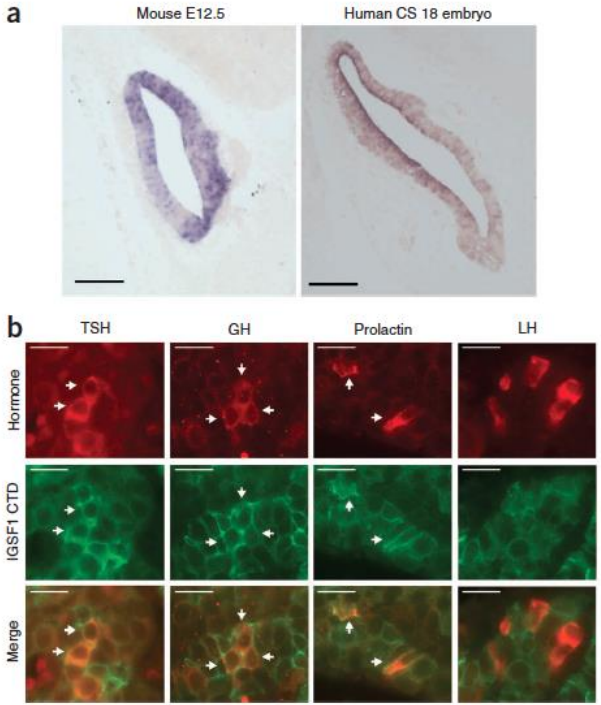


Figure 2 IGSF1 is expressed in anterior pituitary gland. (**a**) Expression of *Igsf1* mRNA in mouse embryonic day (E) 12.5 embryo and *IGSF1* mRNA in human embryo Carnegie stage 18 Rathke's pouch progenitors as detected by *in situ* hybridization. Scale bars, 10 μm. (**b**) Immunofluorescence using antibodies against the IGSF1 CTD and the indicated anterior pituitary hormones (TSH, thyrotropes; GH, somatotropes; prolactin, lactotropes; LH, gonadotropes) was performed in wild-type E18.5 mouse pituitary. Arrows indicate colocalization of IGSF1 CTD and hormone signal. Scale bars, 10 μm.

Nature Genetics 2012;44:1375-81

Tre casi singolari di bassa statura

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

A novel IGSF1 mutation in a large Irish kindred highlights the need for familial screening in the IGSF1 deficiency syndrome

Edna F. Roche[1,2] | Anne McGowan[3] | Olympia Koulouri[3] | Marc-Olivier Turgeon[4] | Adeline K. Nicholas[3] | Emmeline Heffernan[5] | Ranna El-Khairi[6,7] | Noina Abid[5] | Greta Lyons[3] | David Halsall[8] | Marco Bonomi[9,10] | Luca Persani[9,10] | Mehul T. Dattani[11] | Mark Gurnell[3] | Daniel J. Bernard[4] | Nadia Schoenmakers[3]

IGSF1 deficiency syndrome

A newly uncovered endocrinopathy

Sjoerd D. Joustra,[1,2,*] A.S. Paul van Trotsenburg,[3,*] Yu Sun,[4] Monique Losekoot,[4] Daniel J. Bernard,[5] Nienke R. Biermasz,[2] Wilma Oostdijk[1] and Jan M. Wit[1,*]

[1]Department of Pediatrics; Leiden University Medical Center; Leiden, The Netherlands; [2]Department of Endocrinology and Metabolic Disorders; Leiden University Medical Center; Leiden, The Netherlands; [3]Department of Pediatric Endocrinology; Emma Children's Hospital; Academic Medical Center; University of Amsterdam; Amsterdam, The Netherlands; [4]Center for Human and Clinical Genetics; Leiden University Medical Center; Leiden, The Netherlands; [5]Department of Pharmacology and Therapeutics; McGill University; Montreal, QC Canada

Tre casi singolari di bassa statura

TABLE 1 Baseline endocrinology and auxology (hemizygotes)

Case ID	Age years	BW (kg) (SDS)	Height, cm (SDS)	BMI (kg/m²) (SDS)	TSH mU/L (0.3-5.5)	fT4 (pmol/L)	fT3 (pmol/L)	PRL (Z score)	IGF1 (Z score)	Testo (8-29 nmol/L)	FSH:LH (Adults) (0.4-3.4)	Hypothyroid Signs
1a	75.5	Estimated BW 4.5 kg	181 (0.66)	**32.1**	1.22	**6.9** (12-22)	3.9 (3.5-6.5)	−1.4	1.1	12.7	2.9	Obesity
1b	56.3	NA	175 (−0.2)	**35.9**[a]	0.97	**8.9** (12-22)	NA	0.7	−0.5	10.7	2.6	Fatigue, obesity, dyslipidaemia
1c	69.1	NA	172 (−0.63)	**31.8**	1.59	**8.1** (12-22)	NA	**−2.2**	−0.5	**6.7**	3.2	Fatigue, obesity
3a	7.4	**4.7 kg (+2.49)**	125.4 (+0.21)	**19.8 (+2.09)**	0.89	**10.2** (12-22)	3.9 (3.1-6.8)	**−3.4**	−1.2	-	-	Transient neonatal jaundice, obesity, (improved with diet)
	2.2		0.9 (+0.36)	**23.95 (+4.2)**								decline in growth velocity aged 7
3c	2.3	**4.48 kg (+ 2.06)**	90.8 (+0.21)	**20.6 (+2.92)**	2.8	**8.3** (12-22)	5.1 (3.1-6.8)	**−2.2**	−1.0	-	-	Persistent neonatal jaundice (6 mo), speech delay, obesity
3d	4.6	**1.81kg**[b] (−4.32)	109 (+0.71)	16.1 (+0.28)	2.88	**9.3** (12-22)	4.0 (3.1-6.8)	**−2.0**	−1.4	-	-	Nil
3e	2.6	**2.77 kg**[b] (−1.48)	93.7 (+0.71)	18.5 (+1.9)	2.07	**9.7** (12-22)	4.5 (3.1-6.8)	**−3.0**	−1.4	-	-	Nil
3g	5 wk	**4.5 kg (+2.1)**	**50.7 (−2.22)**	NA	3.31	**7.6** (12-22)	5.4 (3.1-6.8)	0.8	−0.9	-	-	Nil
3h[c]	14.2	3.73 kg (+0.54)	**142 (−3.1)**	22 (+0.65)	1.38	**9.9** (12.6-21)	4.2 (3.9-7.7)	−1.2	**−2.2**	0.3	-	Growth retardation
3i	12.1	3.58 kg (+0.22)	**135.2 (−1.86)**	22.1 (+1.67)	1.69	**9.7** (12.6-21)	4.6 (3.9-7.7)	−1.3	**−2.0**	<0.2	-	Growth retardation, neonatal hypothermia

Normal Ranges are defined in brackets and denote minimum-maximum for FSH:LH ratio, which is shown for adults only. BW, Birth weight; PRL, prolactin; Testo, Testosterone.
Abnormal values are highlighted in bold. Where multiple sets of thyroid hormone measurements were available, tabulated values refer to a representative set of measurements obtained prior to commencing levothyroxine treatment.
[a]BMI aged 74 y.
[b]Maternal renal transplant prior to pregnancy.
[c]Also had growth hormone deficiency, diagnosed aged 14.5 y, which may have influenced growth.

Clinical Endocrinology 2018;89:813-823

Tre casi singolari di bassa statura

Table 3. Clinical Features of the X-Linked IGSF1 Deficiency Syndrome

Features	Values, %
Hemizygous males	
Central hypothyroidism	100
Low-normal T concentrations in adulthood	88
Adult macroorchidism	88
Delayed pubertal T rise, early/normal timing of testicular growth	75[a]
Mild problems with attentional control	75[a]
Small thyroid gland	74
Increased waist circumference in adults	59
Prolactin deficiency	61
Late biochemical adrenarche	50[a]
Increased waist circumference in children	57
Decreased DHEA in adulthood	40
Benign external hydrocephalus	33[a]
Increased birth weight	26
Hypocortisolism in infancy	21
Increased IGF-1 concentrations in adulthood	20
Increased head circumference	20
GHD in childhood	16
Heterozygous females	
Delayed age at menarche	31
Prolactin deficiency (non-symptomatic)	22
Central hypothyroidism	18

Based on reported data from current study and other reports (1, 3–5).

[a] Estimated based on limited data.

ORIGINAL ARTICLE

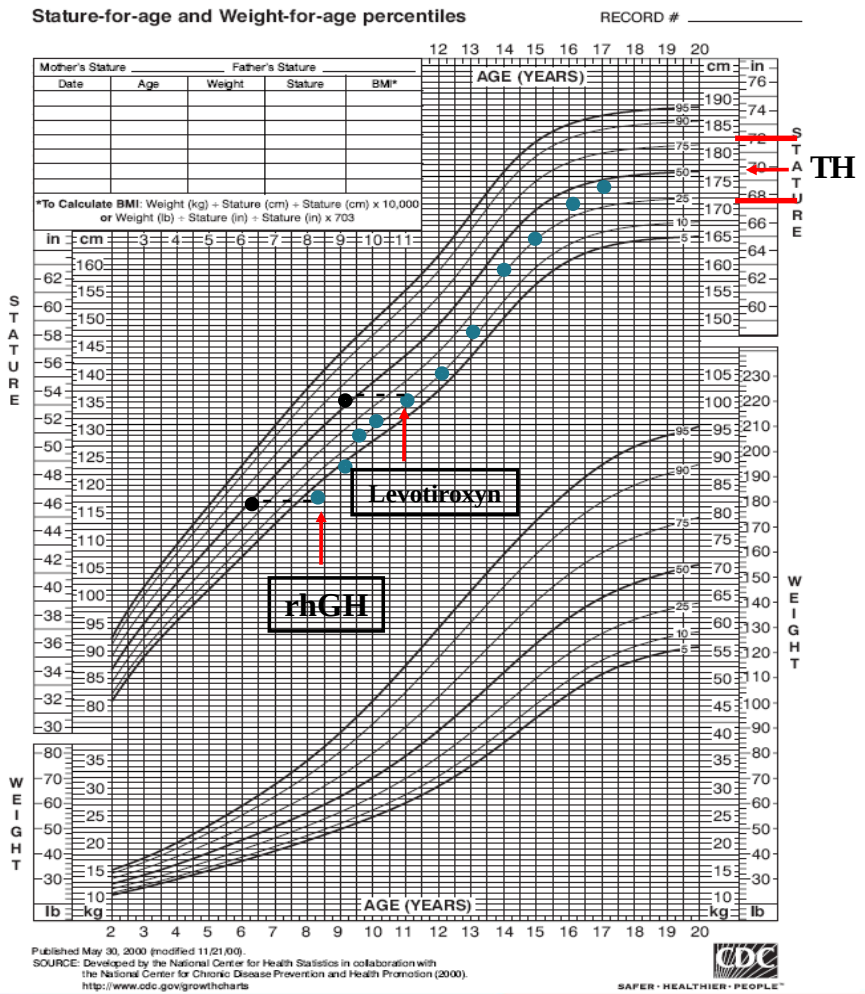
IGSF1 Deficiency: Lessons From an Extensive Case Series and Recommendations for Clinical Management

S. D. Joustra, C. A. Heinen, N. Schoenmakers, M. Bonomi, B. E. P. B. Ballieux, M.-O. Turgeon, D. J. Bernard, E. Fliers, A. S. P. van Trotsenburg, M. Losekoot, L. Persani, J. M. Wit, N. R. Biermasz, A. M. Pereira,* W. Oostdijk,* on behalf of the IGSF1 Clinical Care Group†

J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1627-1636

❖ Risposta al trattamento

- La terapia con rhGH è stata sospesa all'E.C. di 18 aa
- E' stato effettuato retesting con GHRH e arginina che ha documentato una normale risposta del GH (picco di GH 37.9 ng/ml), restanti tropine ipofisarie nella norma
- Il guadagno staturale è risultato pari a +1.88 SDS



Tre casi singolari di bassa statura - 2

❖ Anamnesi, dati clinici e laboratoristici

- Fratello secondogenito, giunge alla nostra osservazione all'EC di 10 aa e 2/12 per rallentamento della velocitá di crescita
- Statura 128.6 cm (-1.7 SDS)
- Peso 33.5 kg
- Rx mano e polso sinistri: EO pari a 7 aa (G&P)
- **IGF1 51 ng/ml (-2.11 SDS)**
- **Prolattina 1.2 ng/ml**
- **FT4 0.75 ng/dl** (vn 0.7-1.8), TSH 1.55 mUI/mL (vn 0.6-6.3)
- Test di stimolo per GH con clonidina: **picco GH 2.69 ng/ml** (vn > 8 ng/ml)

Tre casi singolari di bassa statura - 2

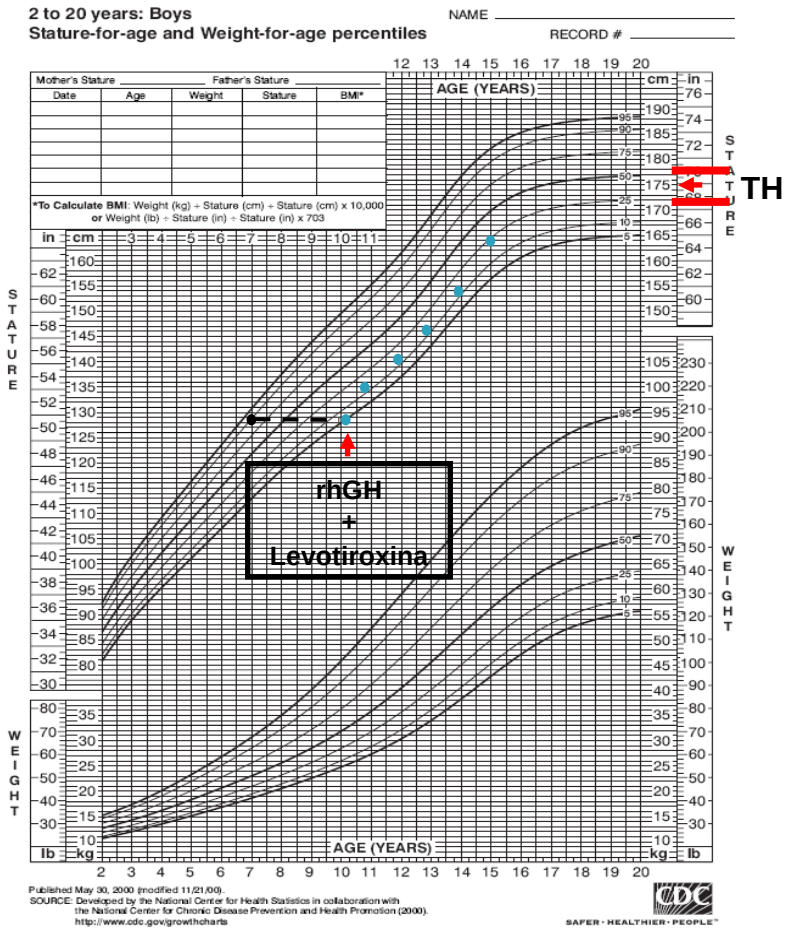
- Diagnosi e trattamento

Sanger geni ipofisari: « … variante genomica c.3548G>T in condizione di emizigosi nel gene IGSF1"

- ➠ Terapia con rhGH al dosaggio di 1 mg/die per 5 gg/settimana (pari a 21 ug/kg/die)
- ➠ Terapia con Levotiroxina 25 mcg/die per 7 gg/settimana

❖ Risposta al trattamento

Guadagno staturale
+1.25 SDS



Tre casi singolari di bassa statura - 3

❖ Anamnesi, dati clinici e laboratoristici

- Fratello terzogenito, giunge alla nostra osservazione all'EC di 5 aa e 6/12
- Statura 105 cm (-1.5 SDS)
- Peso 19.5 kg
- Rx mano e polso sinistri: EO pari a 3 aa (G&P)
- **IGF1 40 ng/ml** (-2.12 SDS)
- **Prolattina 1.1 ng/ml**
- FT4 0.93 ng/dl (vn 0.7-1.8), TSH 1.51 mUI/mL (vn 0.6-6.3)
- Test di stimolo per GH con arginina: **picco GH 0.67 ng/ml** (vn > 8 ng/ml)

Tre casi singolari di bassa statura - 3

- Diagnosi e trattamento

Sanger geni ipofisari in corso

- Terapia con rhGH al dosaggio di 1 mg/die per 5 gg/settimana (pari a 21 ug/kg/die)
- Terapia con Levotiroxina 25 mcg/die per 7 gg/settimana

Tre casi singolari di bassa statura - 3

❖ Follow-up clinico-laboratoristico

- In considerazione dei parametri clinici (statura e velocità di crescita) si soprassedeva a terapia con rhGH e si monitorava il paziente
- E.C. 5 aa e 11/12
- Statura 107.4 cm (-1.48 SDS)
- Peso 20.1 kg
- **FT4 0.71 ng/dl** (vn 0.7-1.8), TSH 1.7 (0.6-6.3)

➠ Terapia con Levotiroxina 25 mcg/die per 6 gg/settimana

Tre casi singolari di bassa statura - 3

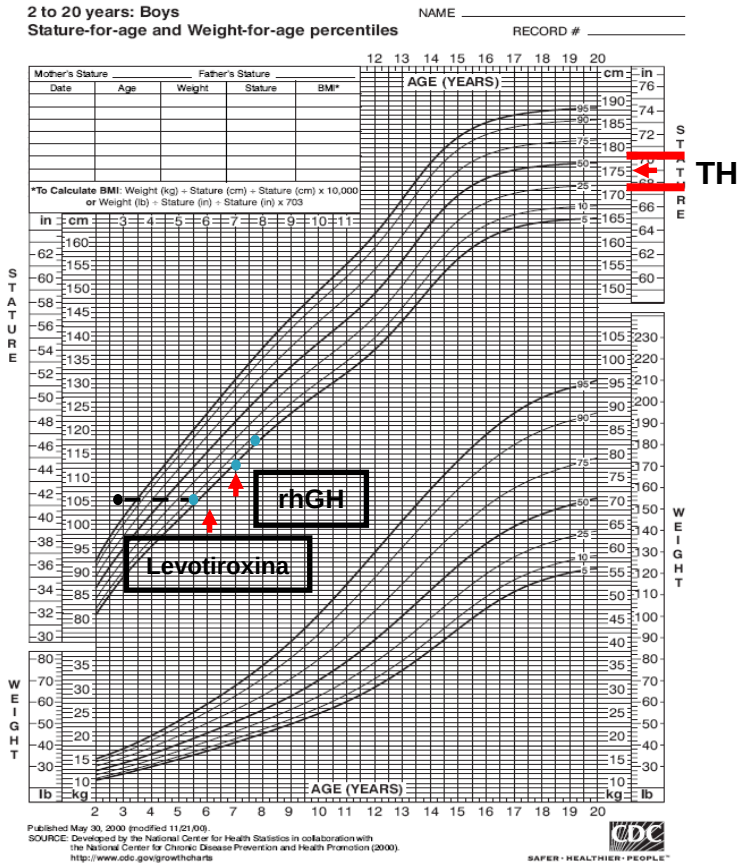
❖ Follow-up clinico-laboratoristico

- E.C. 7 aa
- Statura 113.2 cm (-1.6 SDS)
- Peso 25 kg
- Velocità di crescita 4 cm/aa (-2.06 SDS)

➠ Terapia con rhGH al dosaggio di 0.8 mg/die per 5 gg/settimana (pari a 23 ug/kg/die)

❖ Risposta al trattamento

Controllo a 6 mesi
dall'inizio della terapia
VC 8.8 cm/aa



Tre casi singolari di bassa statura

❖ Conclusioni

- La mutazione in emizigosi del gene IGSF1 dovrebbe essere sospettata in tutti i casi di ipotiroidismo centrale associato alle altre caratteristiche cliniche della sindrome

- Levotiroxina e rhGH costituiscono i trattamenti cardine nei casi in cui si associ all'ipotiroidismo centrale un deficit di GH, che normalmente ha natura transitoria