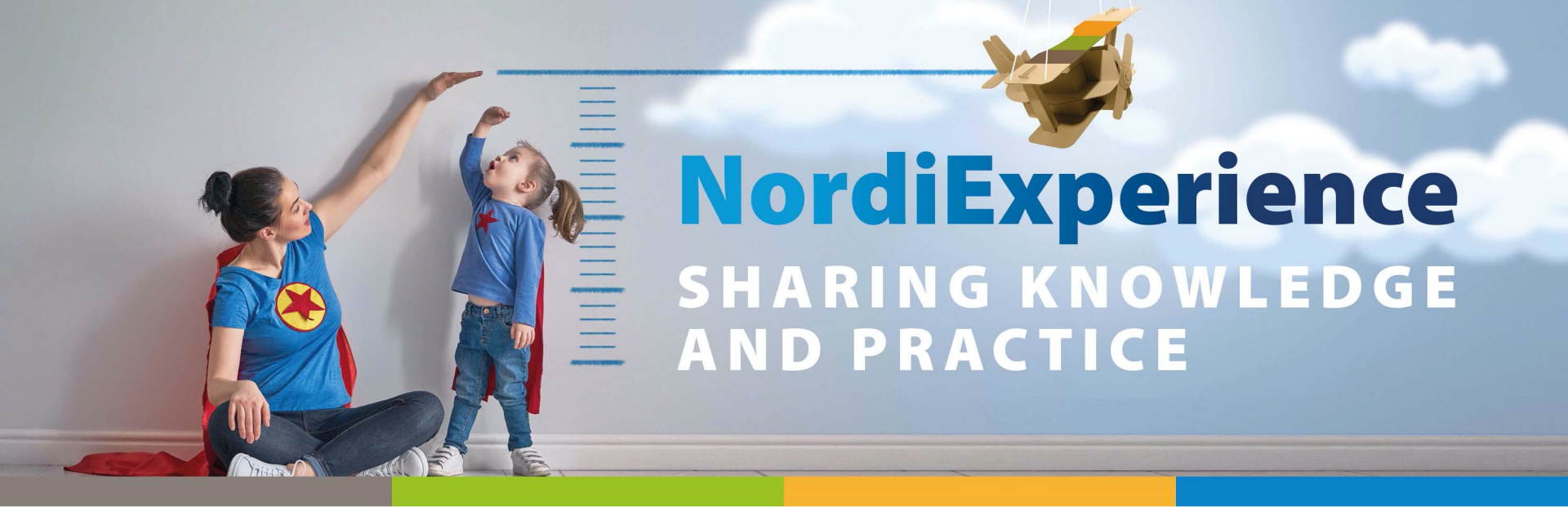




NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

Un caso di panipopituitarismo evolutivo



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

*Dott.ssa Elena Inzaghi
U.O di Diabetologia e Disturbi di crescita
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

Abstract

Background: Il difetto di GH può manifestarsi in forma isolata o nel contesto di un deficit ormonale multiplo. La forma più frequente di GHD è idiopatica ma esistono forme su base genetica.

Metodi e Risultati: Descriviamo il caso di un paziente giunto alla nostra prima osservazione all'età di 5 aa + 9/12 per scarso accrescimento e obesità. Il paziente era già seguito presso l'UO di genetica per ritardo motorio e agenesia del corpo calloso. Cariotipo e Metilazione cromosoma 15 nella norma. Alla prima valutazione clinica si riscontravano dismorfie faciali e bassa statura (altezza: -2.7 SDS). Gli esami documentavano un GHD (due rest di stimolo patologici), normale la funzionalità tiroidea e surrenalica. La RMN encefalo evidenziava anomalie multiple cerebrali e ectopia della neuroipofisi, aspetto a semiluna dell'ipofisi anteriore e peduncolo ipofisario sottile. Veniva avviata terapia con GH con buona risposta clinica. Alla rivalutazione clinica a 6 aa + 8/12 si evidenziava un ipotiroidismo centrale (TSH: 3.73 mIU/ml; FT4: 0.69 ng/dl) e si avviava terapia sostitutiva con levotiroxina. All'età di 9 aa e 9/12 l'ACTH test evidenziava un iposurrenalismo (picco di cortisolo: 18,61 mcg/dl) per cui veniva avviata terapia sostitutiva con idrocortisone. Il CGH-array ha evidenziato una microdelezione della regione Xp22.31, di 1.5 MB.

Conclusioni: La presenza di un GHD in un paziente con anomalie della regione ipotalamo-ipofisaria richiede un monitoraggio delle restanti tropine ipofisarie per evidenziare un eventuale panipopituitarismo. La delezione della regione Xp22.3 si associa a disturbi dello sviluppo neurologico.

Storia clinica

- Paziente riferito presso la nostra U.O di Endocrinologia all'età di 5 aa + 9/12 per ritardo della crescita e obesità.
- Seguito precedentemente presso l'U.O di Genetica per ritardo dello sviluppo psicomotorio e agenesia del corpo calloso (riscontrata con ecografia morfologica)
- Anamnesi familiare: ndr. Due fratelli maggiori in abs.
- Statura materna: 170 cm; menarca 12 aa
- Statura paterna: 180 cm; pubertà regolare
- TH: 181.5 cm

Storia clinica

- Gravidanza normodecorsa, Taglio cesareo
- Età gestazionale: 37 settimane
- Peso alla nascita: 2600 gr (-1.2 SDS)
- Lunghezza alla nascita: 49 cm (-0.06 SDS)
- Circonferenza cranica: 33 cm (-0.81 SDS)
- Distress respiratorio neonatale
- Allattamento materno
- Ritardo delle acquisizioni (primi passi a 30 mesi, prime parole a 24 mesi)
- Cariotipo normale (46, XY)
- Metilazione e FISH cromosoma 15 normale

Esame Obiettivo

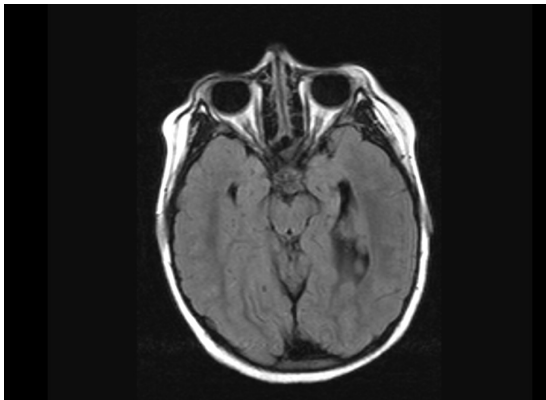
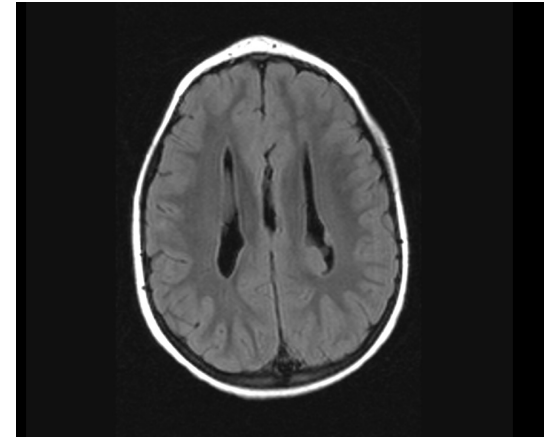
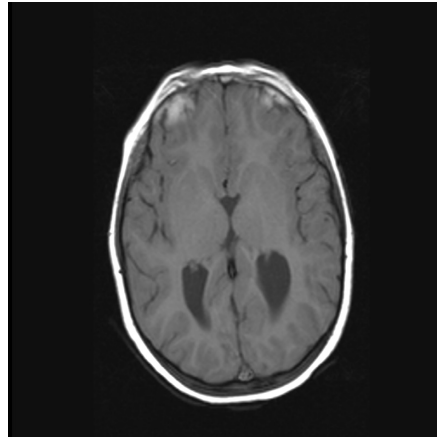
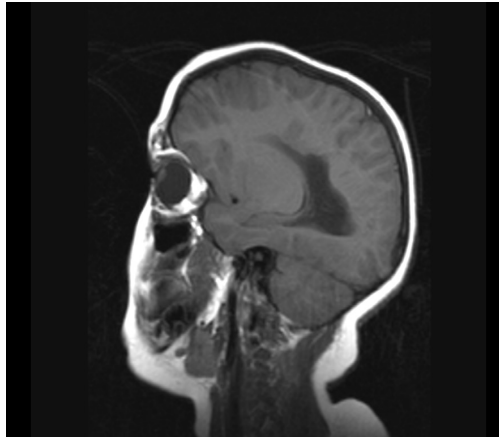
EC: 5 aa + 9/12

- Dismorfie faciali minori: ipertelorismo, orecchie grandi
- Statura: 101 cm (-2.7 SDS)
- Peso: 26.2 kg (2.7 SDS)
- BMI: 25.68 (>97° th)
- Età ossea: 2 aa + 6/12
- Stadio puberale (Tanner): Pubarca I, vol testicolare 2 ml bilateralmente
- Ritardo delle acquisizioni

Dosaggi ormonali

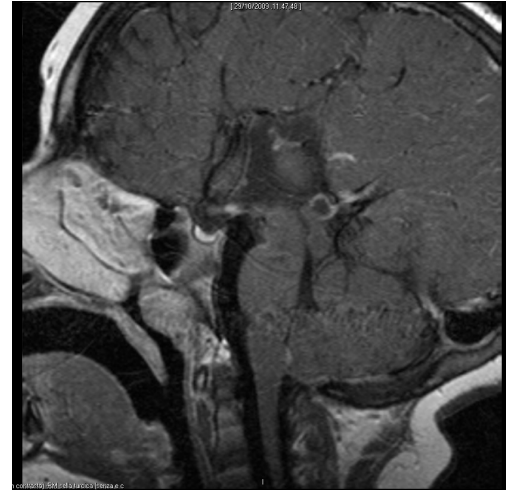
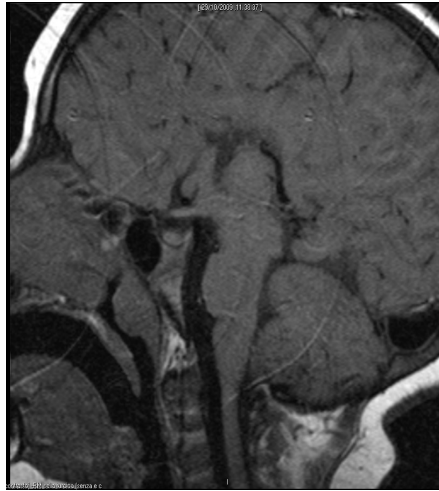
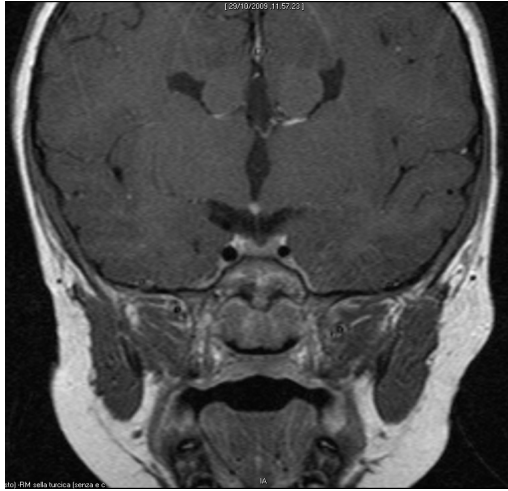
- Screening per bassa statura (funzionalità epatica e renale, celiachia): normale
- TSH: 5.87 mIU/ml (VN: 0.6-6.3 mIU/ml); FT4: 0.87 ng/dl (VN: 0.7-1.8 mIU/ml)
- ACTH test: cortisolo basale: 3.77 mcg/dl, picco di cortisolo 24.71 mcg/dl
- GH test (clonidina): picco GH 1.49 ng/ml (VN >8 ng/dl)
- GH test (arg+GHRH): picco GH 7.88 ng/ml (VN>20 ng/dl)
- IGF-I: 56.3 ng/ml (VN: 57-316 ng/ml)

RMN encefalo



- ✓ Agenesia del corpo calloso
- ✓ Aspetto colpocefalico dei ventricoli laterali
- ✓ Eterotopia corticale
- ✓ Schizencefalia
- ✓ Ipoplasia del verme cerebellare
- ✓ Cisti della pineale

RMN regione ipofisaria



- ✓ Neuroipofisi ectopica
- ✓ Adenoipofisi a semiluna
- ✓ Peduncolo assottigliato

Management

➤ Inizia terapia con GH: 0.8 mg/die per 6 giorni/settimana (0.18 mg/kg/sett)

Rivalutazione

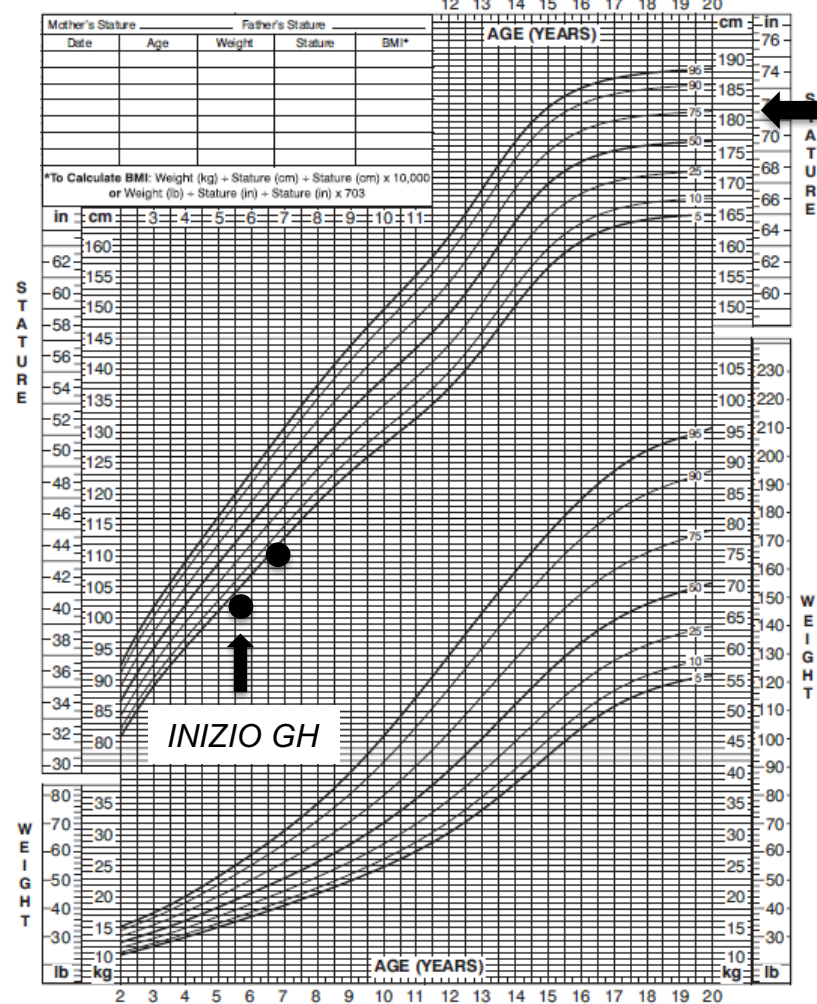
EC: 6 aa + 8/12

- Statura: 109.4 cm (-1.9 SDS)
- Peso: 30 kg (3.3 SDS)
- BMI: 25.07 (>97th)
- Stadio puberale (Tanner): I, vol testicolare 1 ml bilat.
- Velocità di crescita: 8.21 cm/aa (2.3 SDS)

Follow-up

EC 6 aa + 8/12

- TSH: 3.73 mIU/ml; FT4: 0.69 ng/dl
- Levotiroxina: 25 mg/die



Follow-up

Età	Cortisolo basale mcg/dl	Picco cortisolo mcg/dl
5 aa + 9/12	3.77	24.71
6 aa + 8/12	6.37	24.27
7 aa + 11/12	4.43	23.58
8 aa + 6/12	4.02	19.17
9 aa + 3/12	1.94	19.92
9 aa + 9/12	1.17	18.61

➤ Inizia Idrocortisone: 7.5 mg + 5 mg /die

Approfondimenti Genetici

- a-CGH: microdelezione Xp22.31, 1.5 MB.
- Delezione confermata tramite FISH.
- Delezione presente nella madre.

Dismorfismi faciali



Dismorfismi



Follow-up

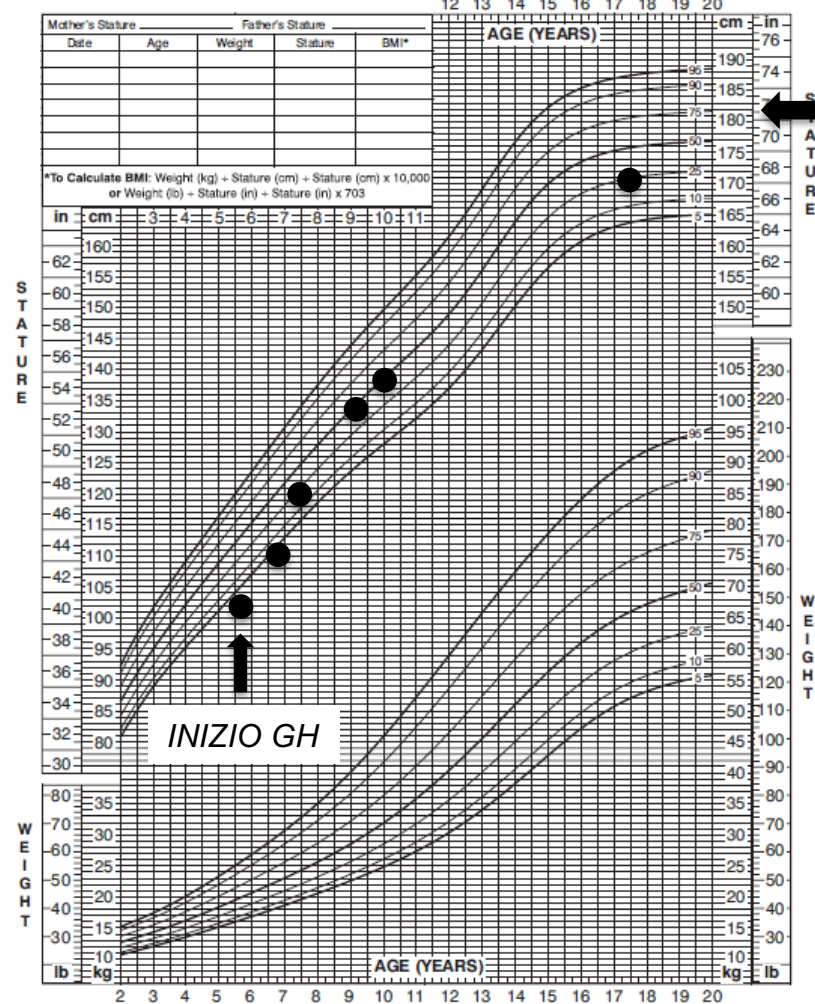
EC: 17 aa + 8/12

- Statura: 169.5 cm (-0.99 SDS)
- Peso: 84.9 kg (1.38 SDS)
- BMI: 29.6 (1.9 SDS)
- Stadio puberale (Tanner): Pubarca V,
vol testicolare 15 ml

Testosterone 462 ng/dl

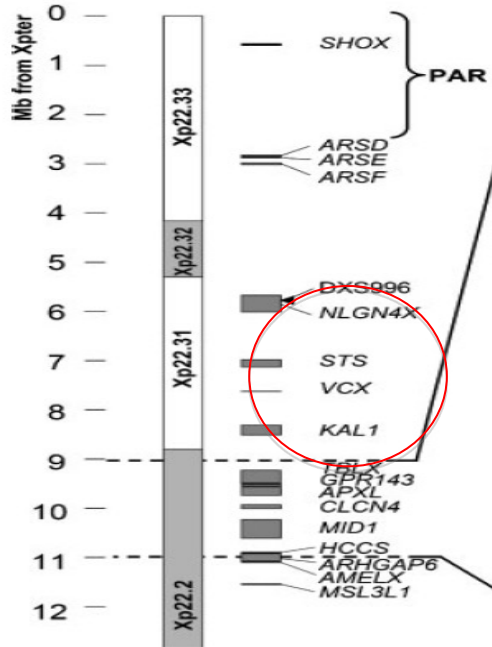
LH 4.7 mIU/ml

FSH 10.1 mIU/ml



Xp22.3

- Delezione Xp22.3 è più comune nei soggetti di sesso maschile e potrebbe contribuire allo sviluppo di disturbi neurologici (deficit di attenzione, autismo, ritardo mentale X-linked)



- NLGN4X: encoding neuroligin 4 implicated in X-linked autism and mental retardation
- STS: encoding a steroid sulfatase the lack of which causes X-linked ichthyosis
- VCX: associated with mental retardation
- KAL1: the gene responsible for X-linked Kallmann syndrome, characterized by anosmia and hypogonadotropic hypogonadism

Melichar VO et al., Am J Med Gen 143° :135-141 (2007)

Clinical Report

Contiguous Gene Syndrome Due to a Maternally Inherited 8.41 Mb Distal Deletion of Chromosome Band Xp22.3 in a Boy With Short Stature, Ichthyosis, Epilepsy, Mental Retardation, Cerebral Cortical Heterotopias and Dandy–Walker Malformation

**M.A.M. van Steensel,^{1,2*} M. Vreeburg,^{2,3} J. Engelen,^{2,4} S. Ghesquiere,⁴ A.P.A. Stegmann,⁴
J. Herbergs,^{2,5} J. van Lent,⁴ B. Smeets,^{2,5} and J.H. Vles^{2,6}**

¹Department of Dermatology, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands

²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht, The Netherlands

³Department of Clinical Genetics, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands

⁴Department of Cytogenetics, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands

⁵Department of Molecular Genetics, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands

⁶Department of Pediatric Neurology, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands

Conclusioni

- La presenza di un GHD in un paziente con anomalie della regione ipotalamo-ipofisaria richiede un monitoraggio delle restanti tropine ipofisarie per identificare difetti ormonali multipli nel contesto di un panipopituitarismo.
- La delezione della regione Xp22.31 è stata associata principalmente a disturbi neurologici, soprattutto nei soggetti di sesso maschile.
- Sulla base dei dati disponibili, non sono stati mai descritti pazienti con questa delezione e un quadro di panipopituitarismo con andamento evolutivo.