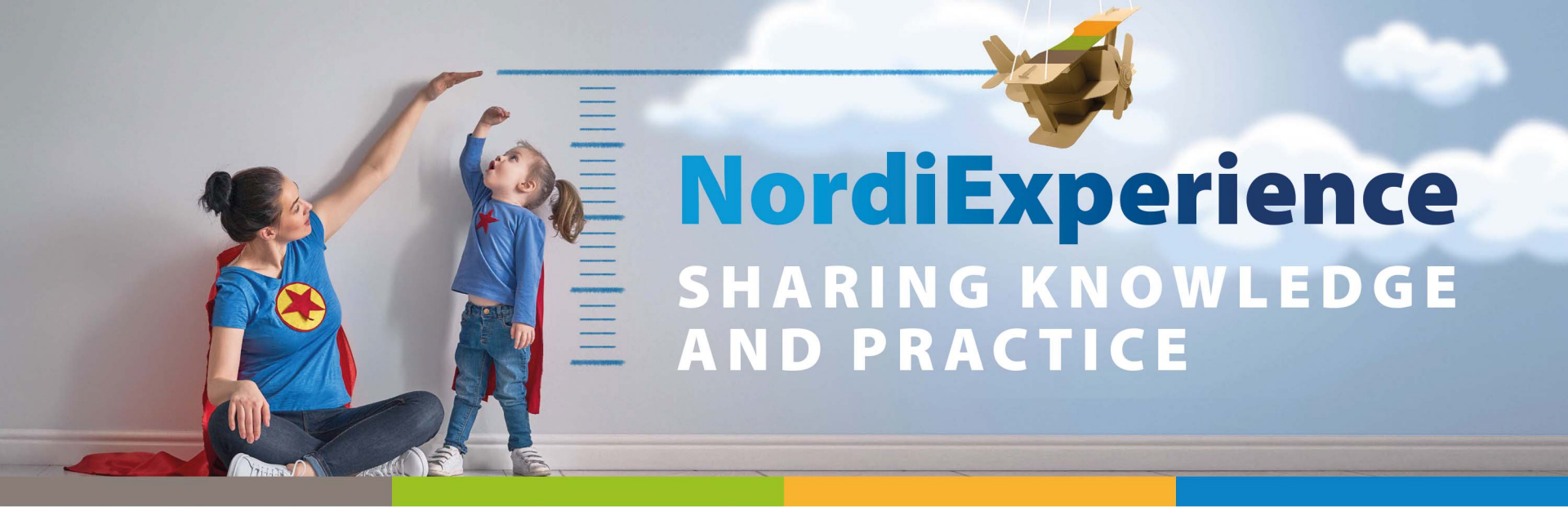




NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE AND PRACTICE

«Non solo Kallmann»

Nuova mutazione nella sindrome da disconnessione del peduncolo ipofisario

Dott.ssa Maria Elisa Amodeo
U.O di Diabetologia e Patologie dell'Accrescimento,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Abstract

Background: La sindrome da disconnessione del peduncolo ipofisario (PSIS) è una condizione rara caratterizzata dalla triade: peduncolo ipofisario assente/sottile (<1 mm), ectopia del lobo posteriore, ipoplasia/aplasia del lobo anteriore. L'ipotesi eziologica più accreditata è un' anomalia nei geni del neurosviluppo in epoca pre-natale, finora riportata solo nel 5% dei casi e tutt'ora oggetto di studio. Riportiamo un caso di PSIS con ipopituitarismo combinato anteriore e ritardo psicomotorio associato a una nuova mutazione genetica, precedentemente riportata in letteratura come patogenetica per Sindrome di Kallmann.

Metodi e Risultati: Bambino nato da gravidanza gemellare, con sofferenza perinatale complicata da ittero, ipoglicemia, iposodiemia e iperkaliemia persistenti nonostante la fluidoterapia. All'esame obiettivo ipotonia generalizzata, micropene, criptorchidismo. Agli esami ematici eseguiti nei primi giorni di vita si riscontrava ipogonadotropinemia, ipocortisolismo e ipotiroidismo centrale. L' RM encefalo mostrava peduncolo ipofisario estremamente sottile con neuroipofisi ectopica, ipoplasia ipofisaria, ipoplasia bulbo olfattivo sinistro e iperintensità dei globi pallidi. Fin dai primi gironi di vita iniziata terapia con L-tiroxina, Idrocortisone. All'età di 7 mesi avviato rGH con buona risposta clinica. Alle indagini genetiche è emersa una variante in eterozigosi nel gene PROK2 , finora descritta in letteratura solo come associata ad ipogonadismo ipogonadotropo.

Conclusioni: Il fenotipo dei pazienti PSIS è molto variabile, così come lo spettro di anomalie genetiche associate. L'esordio precoce di deficit ormonali multipli è una condizione che va immediatamente identificata e trattata in quanto pericolosa per la vita. Necessario stretto follow up clinico e maggiori studi di correlazione tra le cause genetiche e il grado di severità di malattia dal punto di vista prognostico.

Caso clinico: anamnesi

Anamnesi personale e parametri auxologici:

Nato da prima gravidanza gemellare spontanea, età gestazionale 36 settimane +4 giorni, taglio cesareo elettivo.

PN 2200 g (-1.42 SDS), LN 46 cm (-0.87 SDS), CC 34 cm (+0.55 SDS)

Anamnesi familiare:

Gemello in abs.

Statura madre 161 cm (adottata), menarca 9 aa e 6/12, ipotiroidismo in terapia con L-tiroxina, epilessia trattata con Depakin.

Statura padre 182 cm.

TH 178 cm

Caso clinico: esordio ed esami ematici

- **Alla nascita:** insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione meccanica invasiva; politrasfuso con emocomponenti, ipoglicemia, iposodiemia con iperpotassiemia persistente nonostante la correzione con fluidoterapia ev.
- **Esame obiettivo:** ittero, testicoli non palpabili in sede scrotale con micropene
- **Ecografia** testicolare: »non visualizzabili i testicoli in sede scrotale e neppure nel canale inguinale«. PEV, EEG, otoemissioni acustiche nella norma.
- **Esami** alla nascita: ↓ FSH 0.17 mUI/ml (vn 1.5-12.4), ↓ LH 0.51 mUI/ml (vn 14-23), ↓ testosterone 7 ng/dl (vn 15-45), delta 4 androstenedione 15 ng/dl (vn 15-75), 17OHP 4 ng/ml (vn 1-17), cortisolo 8.7 mcg/dl, ACTH 11 pg/ml (vn 7,5 - 63), aldosterone 371 ng/dl, renina 582 pg/ml
- A 10 giorni di vita: ↓ cortisolo 1.15 mcg/dl, ↓ ACTH 25.6 pg/ml, ↓ FT4 9,88 pmol/L (vn 12-22 pmol/L), ↓ TSH 7.11 mUI/ml, DHEAS 14.6, delta4androstenedione 88 ng/dl.

Approfondimenti diagnostici: RM encefalo (età 2 y 4 m)



Peduncolo assottigliato



Adenoipofisi ipoplasica



Neuroipofisi ectopica in T2

Sindrome da disconnessione del peduncolo ipofisario
+ ipoplasia bulbo olfattivo sinistro + alterazione di segnale dei globi pallidi

Terapia

In considerazione del quadro ormonale, clinico e neuroradiologico veniva iniziata presso altro centro terapia con:

- Idrocortisone a 30 mg/mq/die, poi ridotto a 10-13 mg/mq/die
- L-tiroxina a dosaggio sostitutivo (inizialmente 10 mcg/kg/die, poi ridotto a 4-5 mcg/kg/die)
- Testoviron depot 25 mg im ogni 28 gg → sospeso dopo 2 mesi

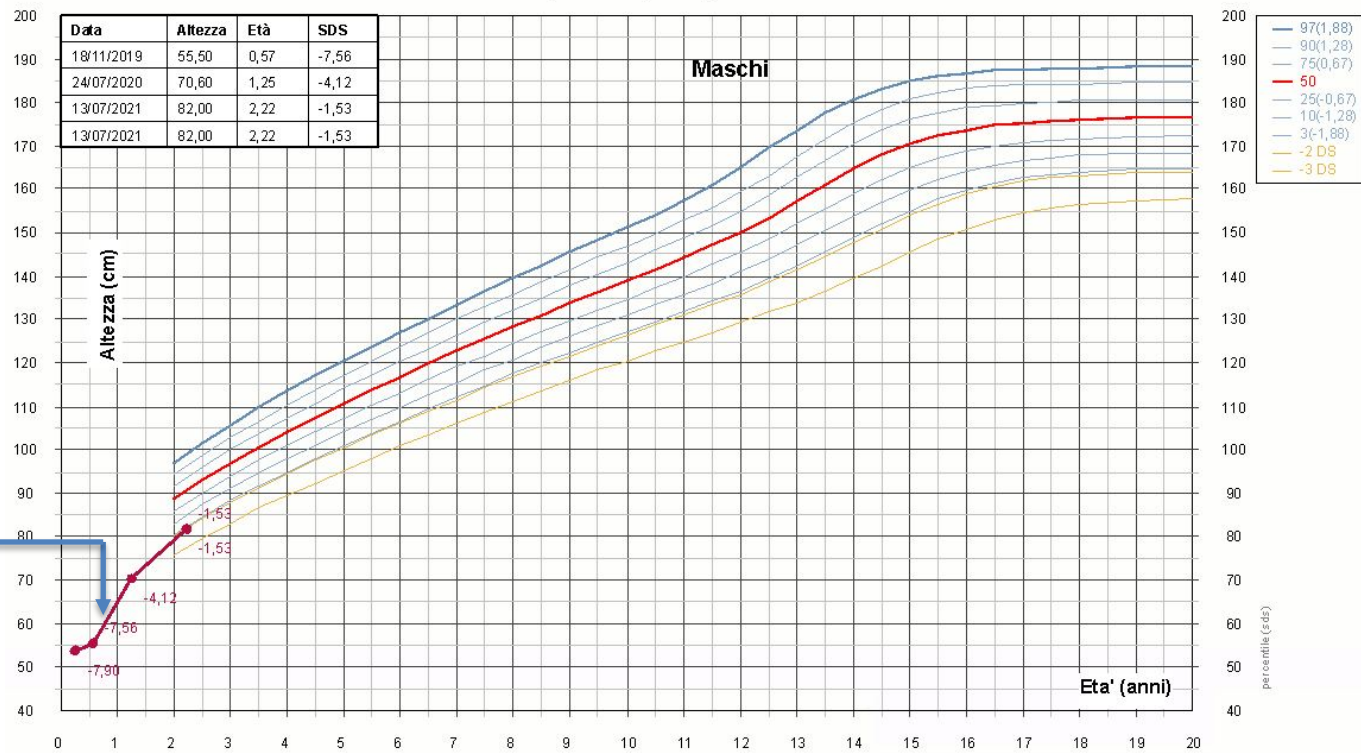
Preso in carico presso il nostro centro all'età di 3 mesi.

All'età di 7 mesi iniziata terapia con :

- rGH Omnitrope al dosaggio di 0,3 mg/kg/settimana → buona risposta clinica

Curve di crescita e follow up

Curve di crescita da 2 a 20 anni: Maschi ITA (Cacciari, 2006)

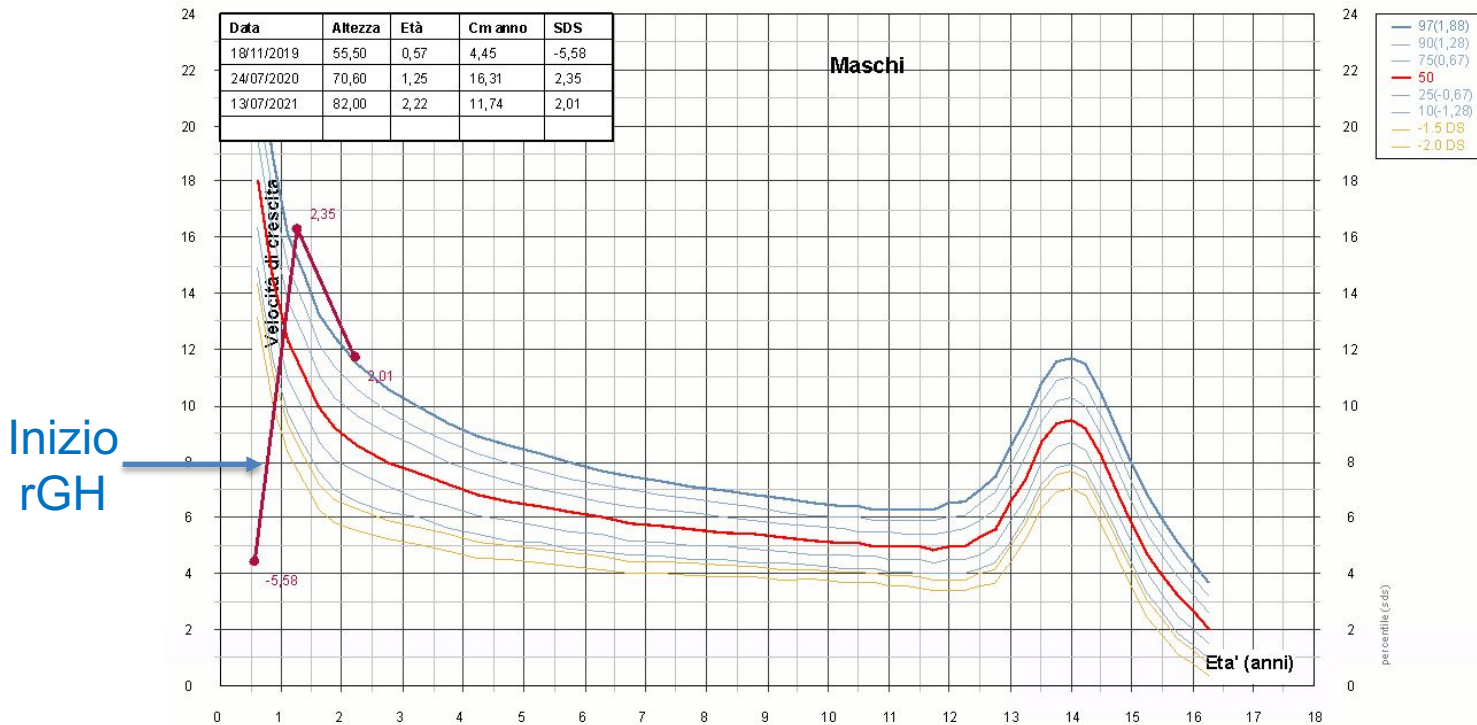


Cacciari E, et al. Italian cross-sectional growth charts (2 to 20 yr). J Endocrinol Invest. 2006;29(7):581-93.

Stampato da SIEDP Growth Calculator
by weboriented.it

Curve di crescita e follow up

Curve della velocità di crescita: Maschi UK (Tanner 1966)



Tanner, J, Whitehouse, R and Takaishi, Maschi (1965b).
"Standards from birth to maturity for heightweight height
velocity and weight velocity: British children 1965 Part II." Arch Dis Child 41: 613-35.

Stampato da SIED P Growth Calculator
by weboriented.it

Quadro clinico complesso

- Gravidanza gemellare, scarsamente monitorata
- Insufficienza respiratoria alla nascita



Utile avviare indagine genetica

- Deficit di tropine ipofisarie insorto precocemente e rapidamente evolutivo
- Deficit di crescita

Diagnosi genetica: variante genetica PROK2



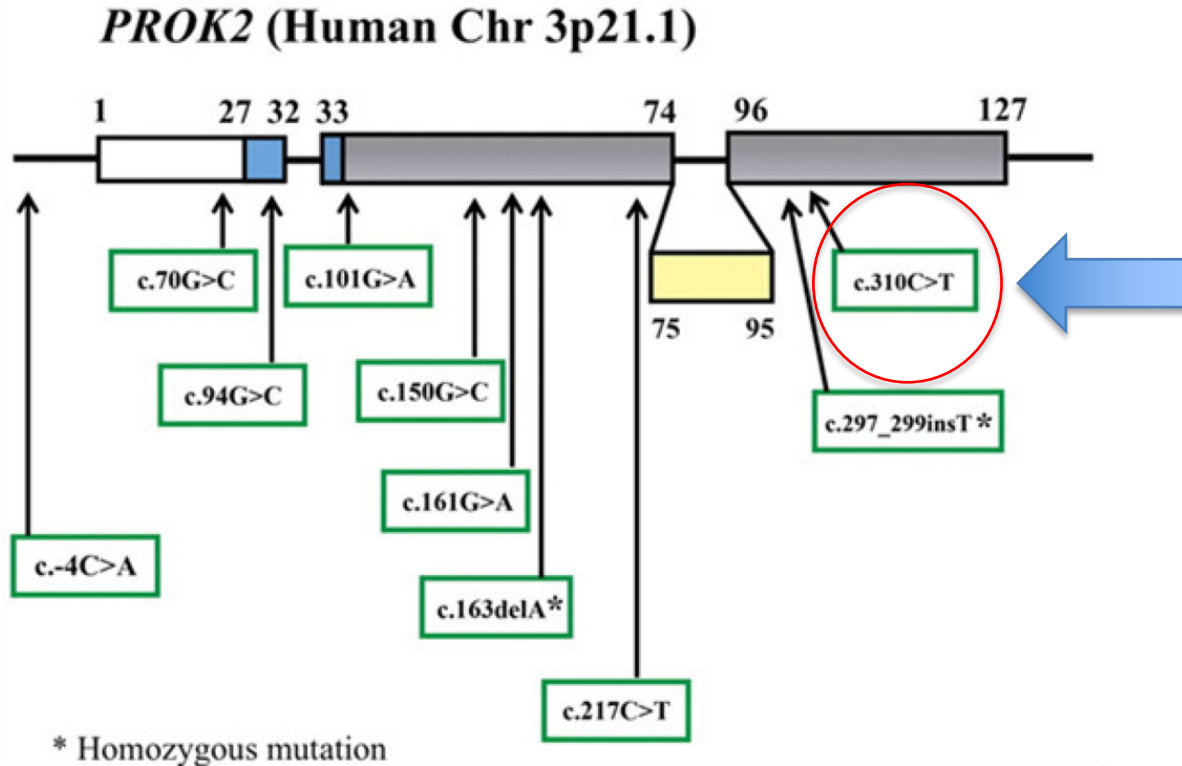
> Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 30;104(44):17447-52. doi: 10.1073/pnas.0707173104.
Epub 2007 Oct 24.

Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism

Nelly Pitteloud ¹, Chengkang Zhang, Duarte Pignatelli, Jia-Da Li, Taneli Raivio, Lindsay W Cole, Lacey Plummer, Elka E Jacobson-Dickman, Pamela L Mellon, Qun-Yong Zhou, William F Crowley Jr

Indagine genetica per deficit pluritropinici ipofisari ha rilevato una variante sul braccio corto del cromosoma 3. La variante identificata ha [una frequenza allelica pari a 0.00000796 della popolazione generale](#), e può essere classificata secondo le linee guida come variante di significato incerto, ovvero con effetti funzionali e clinici non definiti. [Varianti patogenetiche del gene PROK2 si associano ad ipogonadismo ipogonadotropo normosmico a trasmissione autosomica recessiva e Sindrome di Kallmann.](#)

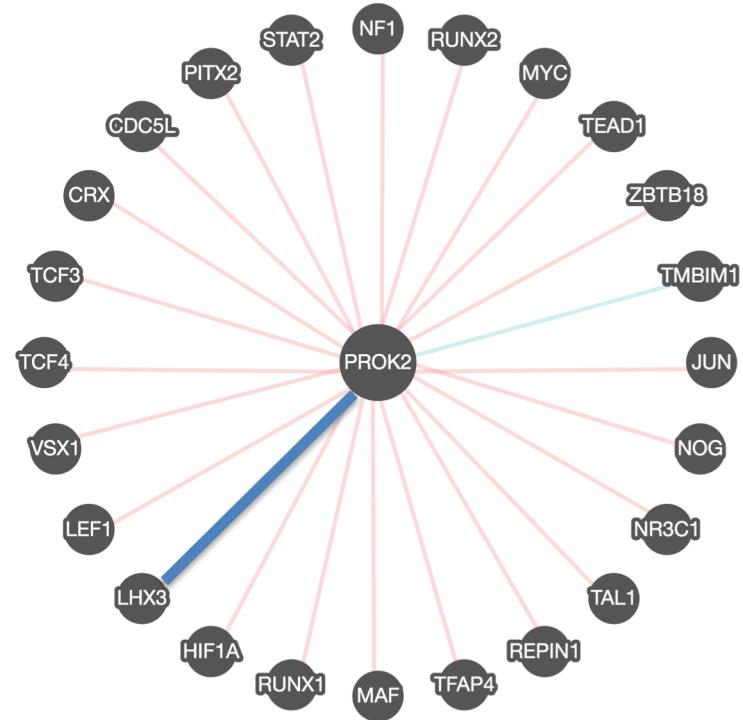
Diagnosi genetica: variante genetica PROK2



La variante **c.310C>T** in condizione di eterozigosi nel gene **PROK2** può essere considerata una variante non direttamente correlata all'indagine ma clinicamente utile (risultato secondario). A livello proteico determina il cambio amminoacidico p.His104Tyr (rs150486223).

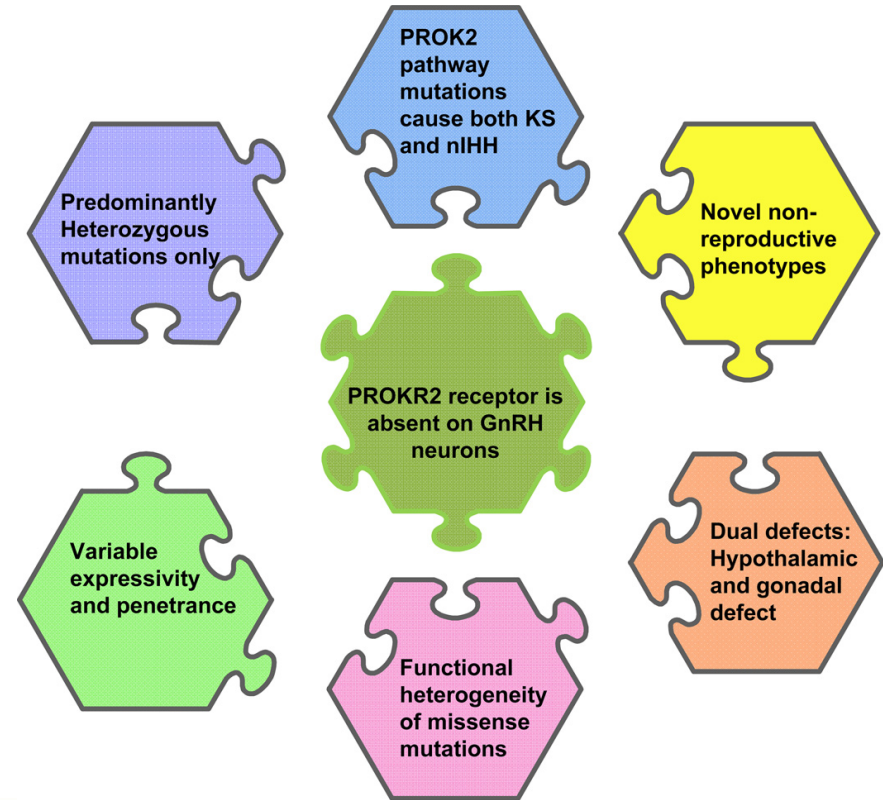
Ipotesi patogenetica della variante PROK2

L'azione di PROK2 è correlata a una serie di altri geni e pathways metabolici tra cui LHX3, già noto in letteratura come responsabile di quadri di deficit di GH e PROK2R associato a forme più rare di panipopituitarismo. LHX3 codifica per un fattore di trascrizione che regola lo sviluppo ipofisario. Alterazioni di questa proteina causano ipopituitarismo combinato anteriore.



Il puzzle delle varianti PROK2

PROK2 è direttamente coinvolto nella neurogenesi dei bulbi olfattivi e nella migrazione dei neuroni GnRH secernenti. Recentemente è stato ipotizzato il ruolo chiave di PROK2 tra sistema riproduttivo e sistema circadiano: regola il senso dell'appetito, la secrezione di cortisolo e il neurosviluppo cognitivo. Varianti di questo gene sono associate a un aumentato rischio di gravi complicanze natali e perinatali (studi preliminari su modelli murini).



Conclusioni e discussione

DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE

Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations

Julia Vergier^{1,2,3}, Frederic Castinetti^{1,2,4}, Alexandru Saveanu^{1,2,5}, Nadine Girard^{6,7}, Thierry Brue^{1,2,4} and Rachel Reynaud^{1,2,3}

- La sindrome da disconnessione del peduncolo ipofisario si colloca a metà tra le malattie mendeliane e i disturbi multi-fattoriali poiché sottende una vasta eterogeneità fenotipica. Grazie alle indagini genetiche moderne sta emergendo uno spettro di varianti genetiche associate alla sindrome che potrebbero correlare con la malattia dal punto di vista fenotipico e prognostico.
- Di fronte a un quadro di deficit ormonali associati a problematiche neurologiche come ritardo psicomotorio grave e esiti di sofferenza perinatale, è necessario eseguire precocemente indagini di neuroimaging cerebrale al fine di identificare anomalie della regione ipotalamo-ipofisaria ed eventuali altre anomalie concomitanti che contribuiscono alla gravità del quadro clinico.
- E' importante seguire l'evoluzione dei deficit pluritropinici ipofisari e trattarli precocemente in quanto pericolosi per la vita, seguendo il bambino con uno stretto follow up clinico e laboratoristico.