



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE



NordiExperience
SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

UNA BASSA STATURA NON ISOLATA

Michela Mariani, MD
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma

ABSTRACT

- ❖ La crescita è un processo complesso influenzato da molteplici fattori genetici che intervengono in epoca sia pre che post-natale.
- ❖ La presenza di bassa statura severa, soprattutto se associata ad altri segni e/o sintomi (anomalie scheletriche e fenotipiche; alterazioni dello sviluppo psicomotorio), deve porre il sospetto di una sua origine genetica.
- ❖ Riportiamo il caso di un bambino di 5 anni e 5 mesi giunto alla nostra osservazione per storia di scarso accrescimento staturo-ponderale, con altri elementi clinici associati (non valutati in precedenza), che ponevano il forte sospetto di una forma sindromica/genetica.

BACKGROUND INDICAZIONE

- ❖ Il deficit dell'ormone della crescita (GHD) può derivare da un difetto di produzione o di rilascio del GHRH ipotalamico, da disturbi genetici o congeniti dello sviluppo ipofisario, o secondario ad insulti del Sistema Nervoso Centrale (tumori, interventi chirurgici, traumi, radiazioni o infiltrazioni da malattie infiammatorie).
- ❖ Il GHD può essere isolato o può verificarsi in combinazione con altri deficit di ormoni ipofisari, ed è spesso indicato come panipopituitarismo o deficit di ormone ipofisario combinato (CPHD) o multiplo (MPHD).

BACKGROUND INDICAZIONE

- ❖ Sebbene la maggior parte dei soggetti con GHD sia di origine idiopatica, le forme genetiche/congenite rappresentano circa il 5-30% dei casi e possono presentarsi all'inizio del periodo neonatale o più tardi nell'infanzia ed essere associate ad anomalie extrapituitarie e/o dismorfismi facciali.
- ❖ L'evidenza alla Risonanza Magnetica di anomalie congenite dello sviluppo ipofisario è un forte predittore positivo dell'efficacia del trattamento con somatropina in questi pazienti.

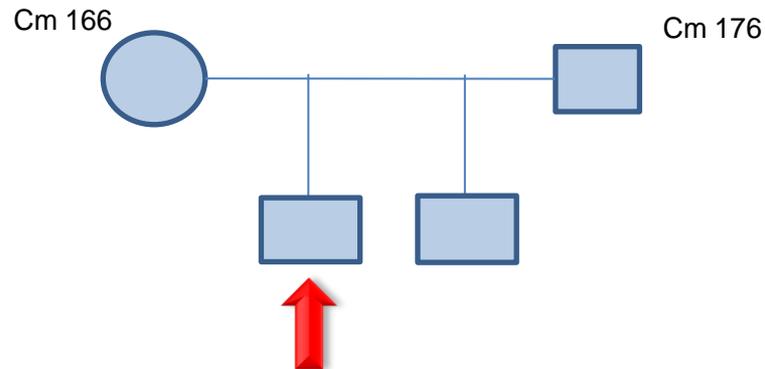
PRESENTAZIONE DEL CASO

- ❖ Conosciamo J. all'età di 5 anni e 5 mesi , originario di Cuba ed in Italia da circa 1 anno, inviato dai colleghi ortopedici del nostro Istituto per sospetta displasia ossea e storia di scarso accrescimento staturponderale, già indagato nel suo paese di origine.

PRESENTAZIONE DEL CASO

❖ Anamnesi personale:

- Nato a termine (EG 41 sett) da parto eutocico, Peso 3.750 kg (AGA)
- Ricoverato in TIN con necessità di Ventilazione Meccanica per 15 giorni per sepsi da Klebsiella
- Ipoglicemia neonatale trattata con infusione di glucosio
- Criptorchidismo bilaterale
- Diagnosi di sospetto Morbo Perthes a Cuba
- Disturbi di apprendimento e difficoltà di attenzione



PRESENTAZIONE DEL CASO

❖ Prima osservazione all'età di 5 anni e 5 mesi:

- Altezza 93.4 cm (-4 SD); Peso 13 kg (-2.84 SD); CC 47.5 cm (75°pc)
- Prepubere; Criptorchidismo bilaterale
- Facies: restringimento bitemporale, sopracciglio dx con flaring centrale, impianto arretrato dei capelli lateralmente sulla fronte
- Iperlassità legamentosa
- 3 macchie caffè-latte agli arti inferiori

❖ Esami praticati presso altro Ospedale:

1. Cariotipo: 46, XY
2. IGF1 <25 ng/ml
3. FT4 0.65 < ng/dL ; TSH 3.19 microIU/mL
4. Cortisolo 3.82 microg/dl; ACTH 15.5 pg/ml
5. Esami per celiachia negativi
6. Rx mano sinistra: Età ossea 2 anni (sec.G&P) versus EC 4.6 aa

Ipotesi diagnostiche?

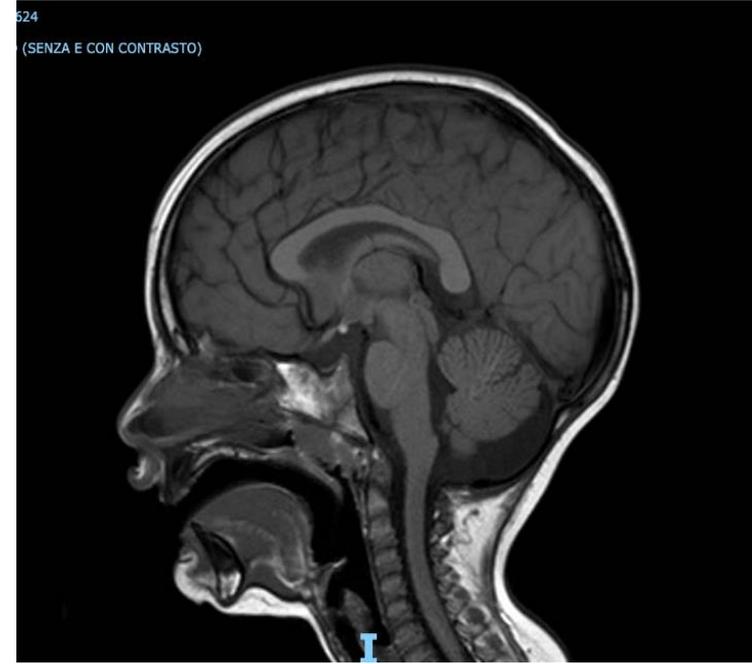
1. PANIPOUITARISMO
2. DISPLASIA OSSEA
3. SINDROME GENETICA

PRESENTAZIONE DEL CASO

- Picco GH dopo ARGININA: 1.69 NG/ML; dopo CLONIDINA 0.81 ng/ml
- Cortisolo dopo ACTH Test: 13.4 microg/dl
- FT4 0.69 < ng/dL (VN 0.98-1.64); TSH 2.33 microIU/mL
- IGFBP3 0.7 < µg/mL (VN1.3-5.6); IGF1 <25.0 NG/ML (VN >52)
- RMN Encefalo: Adenoipofisi di dimensioni ridotte (<2mm). Mancata riconoscibilità del peduncolo ipofisario. Neuroipofisi ectopica
- CGHarray, Ricerca gene FMR1, Pannello NGS per displasie scheletriche: negativi



PANIPOPITUITARISMO ANTERIORE



TRATTAMENTO

- ❖ Inizia la terapia prima con idrocortisone (12.5 mg/m²/die) e levotiroxina (2.5 mcg/kg/die); successivamente con l'ormone della crescita (0.20 mg/kg/settimana; 0.029 mg/kg/die).
- ❖ Nel corso dei controlli viene adeguata la terapia fino alla terapia attuale con rhGH di 0.025 mg/kg/die, con un guadagno staturale al momento di circa 45 cm.

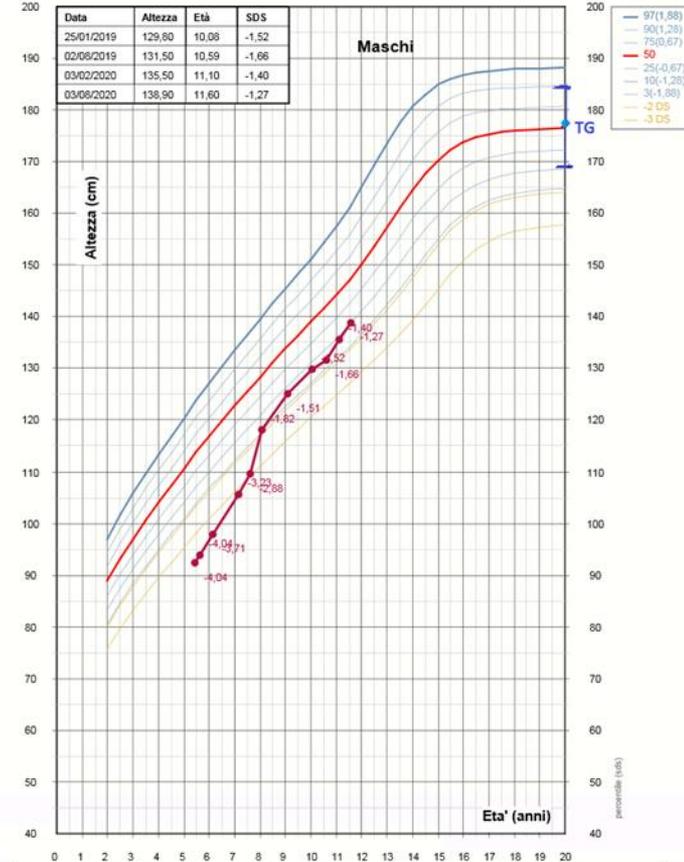
FOLLOW-UP

- ❖ Ultima visita di follow-up (11 anni e ½):
 - Altezza 139 cm (-1.27 DS), peso 47.5 kg (+0.53 DS)
 - Stadio Puberale: Ph1 G1 Testicoli retrattili di 2 cc
 - VC 6.8 cm/anno; IGF1 319 ng/ml
 - OGTT: normale risposta glicemica ed insulinemica

- ❖ Terapia: Levotiroxina 1.5 mcg/kg/die; Idrocortisone 9.6 mg/m²/die; rhGH 0.025 mg/kg/die

- ❖ Sono in corso indagini genetiche per Panipotituitarismo

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



CONCLUSIONI

- ❖ Attenzione ai segni precoci sospetti per un GHD quali l'ipoglicemia neonatale e IUGR, soprattutto se associata a criptorchidismo e micropene.
- ❖ Pazienti con GHD ed ipoplasia dell'ipofisi anteriore, agenesia del peduncolo ipofisario e neuroipofisi ectopica sono probabili candidati per una forma di GHD permanente nella vita adulta.
- ❖ I pannelli di NGS possono essere utili per definire l'origine genetica nei pazienti con deficit ipofisari multipli ed anomalie cerebrali/ipofisarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Natascia Di Iorgi, Giovanni Morana, Anna Elsa Maria Allegri, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):705-736.
2. Louise Cheryl Gregory, Mehul Tulsidas Dattani. The Molecular Basis of Congenital Hypopituitarism and Related Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;105(6).
3. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3080–3092.