



Clinica Pediatrica, IRCCS G. Gaslini

Università degli studi di Genova

Dipartimento di Endocrinologia Clinica e Sperimentale

Natascia Di Iorgi



Ipopituitarismo a diagnosi estremamente tardiva

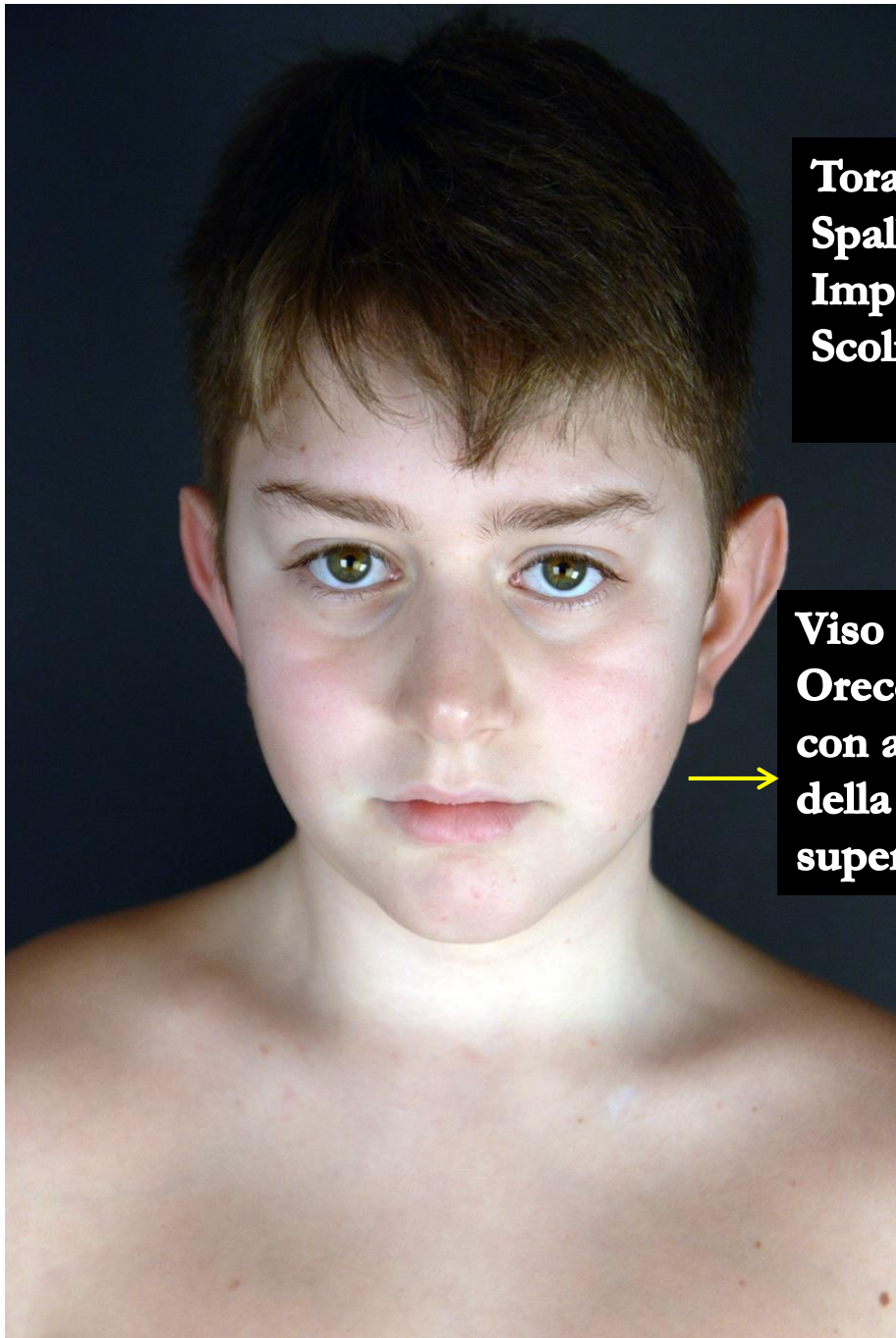
Come andare fuori strada



9/9/2015 IGG

Ragazzo di 15 anni, trasferito dall'Albania a 18 mesi di vita, seguito presso altra sede per **APS tipo 2** (autoimmune poliglandular syndrome)

- MA non disponibili esami genetici/dati autoimmuni. Riferite:
- tiroidite autoimmune
- morbo di Addison
- orchite autoimmune, pubertà ritardata
- GHD



Torace a campana
Spalle cadenti
Impaccio motorio
Scoliosi

Viso allungato
Orecchie ampie
con assenza
della crus
superiore



Età cronologica: 15 aa + 1/12

Altezza 160.3 SDS -1.3 SDS

TG: 172.5 cm -0.3 SDS

Sitting height 83 cm -1.8 SDS

Rapporto SH/H 0.52

SPAN: 162 cm

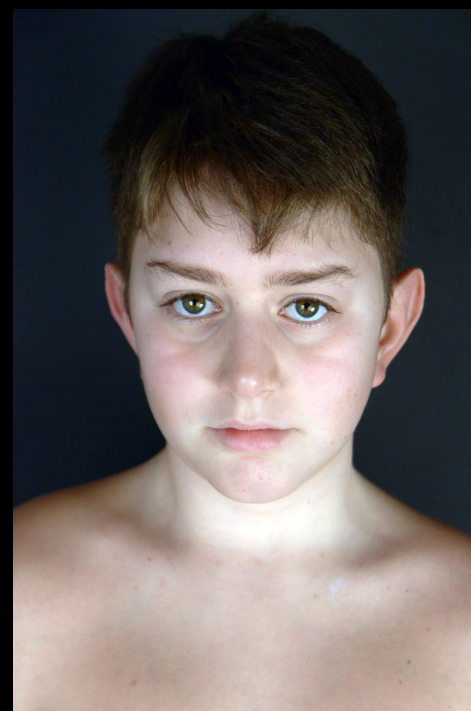
Span/height 1.01

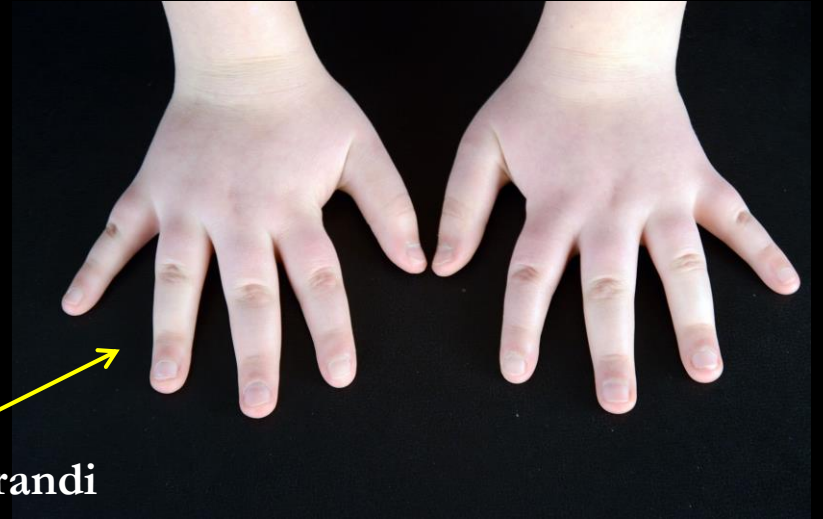
Peso: 59 Kg >97 ° centile

BMI: 23 +1.3 SDS

CC 53 cm -1.6 SDS

**G1, VT 1-1,5 ml, asta 4 cm infossato
nell'adipe, scroto a scialle, PH1**





mani e piedi grandi
con dita a bacchetta di
tamburo



Dismetria piede sn più corto (cm 24)
cavo varo con clinodattilia del II e III,
piede dx (cm 27) piatto pronato con
sindattilia II e III dito.

Ipotrofia muscolare a carico degli AAII
maggiore a carico delle sure

APS 2

Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg?

C Betterle, Clin. Exp. Immunol. 2004

Table 3. Clinical features of patients with Type 2 APS

	From Neufeld <i>et al.</i> [56]	Personal data
Patients (no.)	224	146
Female/Male ratio	1·8	4
Family history of Type 2 APS	n.r.	0
Adults/Children	n.r.	133/13
Main diseases		
Addison's disease	100%	100%
Thyroid autoimmune diseases	69%	88%
Type 1 diabetes mellitus	52%	23%
Minor diseases		
Vitiligo	4·5%	12%
Hypergonadotropic hypogonadism	?	10%
Chronic autoimmune hepatitis	n.r.	3%
Alopecia	0·5%	4%
Pernicious anaemia	<1%	2%
Seronegative arthritis	n.r.	2%
Myasthenia gravis	n.r.	0
Adenohypophysitis	?	0

Table 2. Classification of autoimmune polyglandular syndromes (APS).
Adapted from [49]

Type 1	Chronic candidiasis, Chronic hypoparathyroidism, Addison's disease (<i>at least two present</i>)
Type 2	Addison's disease (<i>always present</i>) and Thyroid autoimmune diseases, and/or Type 1 diabetes mellitus
Type 3	Thyroid autoimmune diseases associated with other autoimmune diseases (<i>excluding Addison's disease and/or hypoparathyroidism</i>)
Type 4	Combination of organ-specific autoimmune diseases not included in the previous groups

Incomplete APS 2

Clinical manifestation	Prevalence per 100 000†	Autoantibodies to:
Thyroid autoimmune diseases	2375	Adrenal cortex or 21-hydroxylase
Type 1 diabetes mellitus	192	Adrenal cortex or 21-hydroxylase
Addison's disease	14	TPO and/or Tg
Addison's disease	14	GAD, IA2, insulin
Minor autoimmune diseases (e.g. alopecia, vitiligo, pernicious anaemia)	150–400	Adrenal cortex and Endocrine pancreas and/or thyroid

TPO, thyroid peroxidase; Tg, thyroglobulin; GAD, glutamic acid decarboxylase; IA2, second antigen of islet; † on the basis of the number of positive antibodies [87].

ANAMNESI FAMILIARE

Non rilevante

ANAMNESI FISIOLOGICA

- Minacce di aborto al IV mese per fibromi uterini
- Nato da TC (presentazione podalica?) alla 38^a EG
- PN 3.3 Kg AGA
- Lunghezza n.d.
- Alla nascita: ittero nei primi giorni di vita necessitante di fototerapia per 7 gg
- Svezamento fisiologico
- Posizione seduta a 6-8 mesi, deambulazione autonoma a 18 mesi
- Dopo il trasferimento in Italia dall'Albania ritardo nel linguaggio

ANAMNESI PATOLOGICA

....4 e 5 anni

- 2004 Ospedale Burlo (EC 4 anni): correzione di criptorchidismo bilaterale (testicoli ipoplasici)

Decorso post operatorio: sonnolenza e ritardato recupero con posticipazione della dimissione

- 13/5/2005 (EC 5 anni): FT4 5.62 pg/ml (7.5-20), TSH 6.19 mcIU/ml (0.27-4.2)
- **VISITA NPI:** Difficoltà nell'equilibrio statico e dinamico, difficoltà nell'uso coordinato delle mani

2005.....EC 5 anni

- **29/5/2005: visita NPI**
- asimmetria dell'arto inferiore sx inquadrabile come una possibile monoparesi
- aspetto cognitivo: sia aspetti di possibile ritardo, sia aspetti un po' bizzarri che richiedono degli accertamenti clinici
- **4/8/2005 EEG:** privo di anomalie focali e parossistiche
- Scala Griffith **RPM: QI 64**
- **RMN** riferita normale tranne lieve aumento dell'ampiezza degli spazi subaracnoidei periencefalici in sede temporale sx
- **9/12/2005**
- **Cariotipo (16 metafasi) 46 XY**
- **SNP array negativi**
- **FRAX neg (non visibile referto)**



11/11/2008...EC 8 aa

Visita auxo-endocrinologica per MICROPENE

- EO: VT 1-2 ml di volume ridotto
(criptorchidismo bilaterale trattato con orchidopessi tardiva -4 aa?)
- scroto a scialle e il pene stirato radice-apice ha una lunghezza di 5 cm.
- **Età scheletrica ritardata di un anno (?)**
→ Controllo tra 6 mesi

09/06/2009:...9 anni

Visita NPI

- “invio dalle strutture territoriali per difficoltà di apprendimento scolastico e atteggiamenti fortemente inibiti con evitamento dello sguardo e stereotipie buccali”
- EO Lievi deficit di forza dell'AI sx con conseguente instabilità nella posizione monopodale, impossibilità a saltellare, sincinesie delle mani
- Microcefalia relativa (50 cm < 50° centile)
- Ritardo cognitivo di grado medio **QI tot. 43** QV 54, QP 45
- **Non dismorfismi**
- EEG: normo organizzato e simmetrico

2013.....EC 13 anni!

L'anno delle scoperte....

29.1.2013 valutazione OAE audiometrico e impedenziometria per sospetta ipoacusia:

7.2.2013 visita cardiologica dispnea da sforzo e soffio

18/11 al 23/12/2013 (8 mesi dopo.....)

DH auxo-endocrinologico per ipotiroidismo:

- Peso 49.4 (50-75°)
- H 151.2 (25-50°c)
- Tratti dismorfici mani e piedi tozzi, lieve ipotono
- FT4 0.34 pg/ml (7.5-20), TSH 14.98 mcIU/ml (0.27-4.2), CPK 1418 U/l



AVVIA EUTIROX 25 mcg/die

→ Controllo esami a distanza di un mese

DH 18.4.2013 GnRH test: prepubere (13 anni)

- picco FSH 0.8 mUI/l a 60'

- 1/7/2013: "miglioramento delle performance dopo
- avvio di Eutirox"

CPK 1318 U/l

10. FT4 0.77 pg/ml (0.92-1.21) TSH 0.05 mcIU/ml (0.27-4.2)

em AST 75 U/l (15-40) ALT 41 U/l (10-40) GGT 15 U/l (10-40)

" Il dato di FT4 basso e TSH discordante (TSH

Eco scudo tiroideo (4 basso). Non è verosimile ipotesi di
diffusa ipotiroidismo centrale, vista la diagnosi di tiroidite di
disonia Hashimoto e il recente riscontro di valori elevati di TSH.
ipovitaminosi Probabile quadro dovuto a rapido adeguamento
TPO dell'apporto di L-tiroxina per cui mantiene Eutirox a 50
INCE mcg/die"

Tiroidite autoimmune?

Due mesi dopo !.....09/2013

- CPK 635 U/l, CKMB 5mcg /l
- FT4 1.06 pg/ml (0.92-1.76) (0,27-4,2)
- cortisolo (19.4), ACTH

**Insufficienza surrenalica?
Avvio idrocortisone**

Paziente posto a rischio di insufficienza surrenalica grave all'introduzione della L-tiroxina

CRH	5								
ACTH pg/ml	17.4	15.9	151						
Cortisolo mcg/dl	0.57	0.56	1.35	2.28	2.71	2.33	1.91	1.42	1.32

09/2013.....

8 anni e 4 mesi dopo il primo FT4 patologico...

RMN encefalo:

- non alterazioni sovra e sottotentoriali, ipofisi di normale spessore senza alterazioni focali
- Neuroipofisi ectopica che si colloca nel processo infundibolare del III ventricolo
- Non anomalie dopo Mdc
- **Peduncolo ipofisario di normale spessore**
- Riscontro di cisti aracnoidea (20x15x6 mm)
- Linea mediana in asse

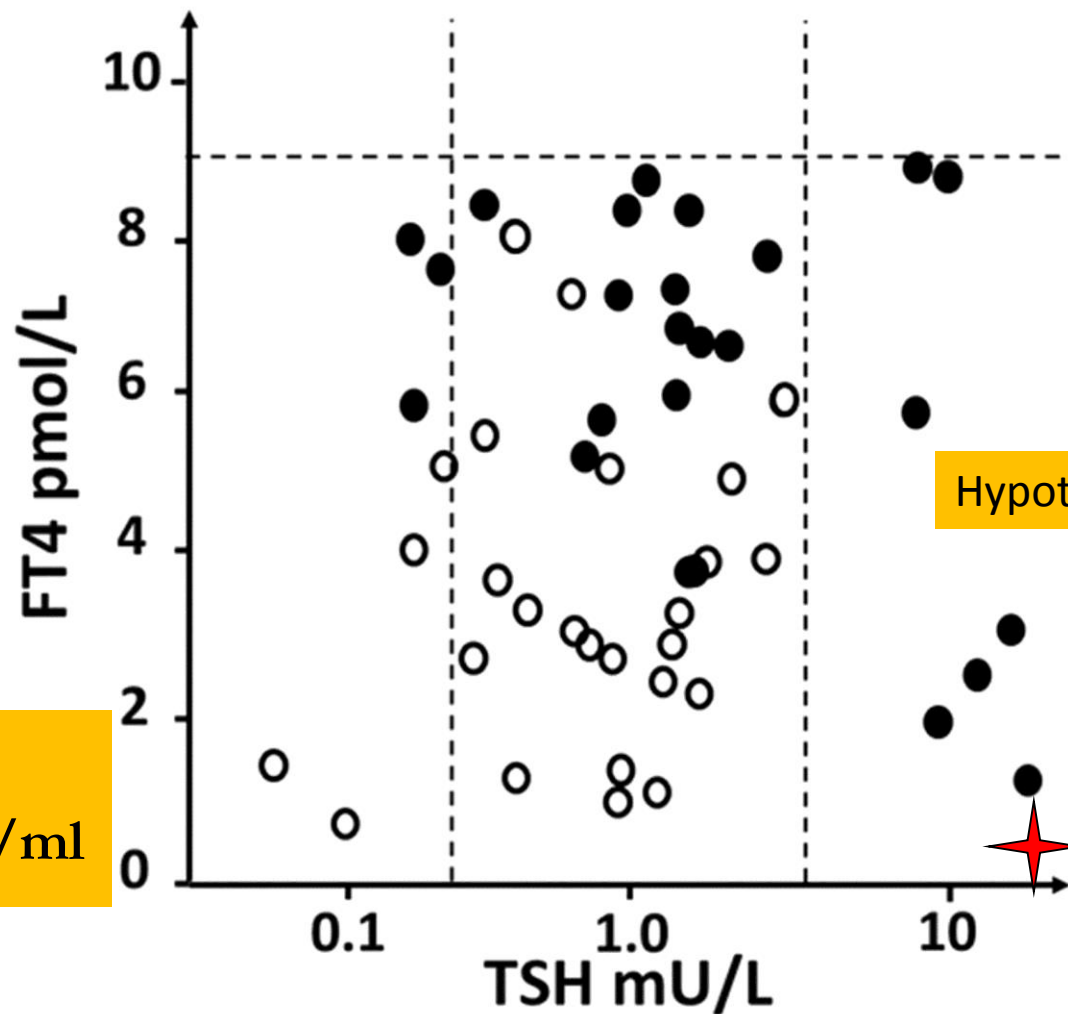
Per apparente incongruenza tra valori di TSH, debole positività anticorpale e quadro ecografico per tiroidite → test al TRH

	TSH	PRL
-30	25.4	28.1
0	24.7	26.9
20	99.22	79.1
60	96.83	69.4
120	83.79	46

Ab TPO 46.8 (v.n. <35)
Anti TG neg

	TSH	FT4
Soggetto normale	↑ 5-25 microU/ml il basale 15-30'	↑ 120-180'
Ipotiroidismo primario	↑↑↑ (3-4 volte il basale)	Scarsa risposta
Ipotiroidismo centrale	↓ o assente (ezio ipofisaria) ↑ Ritardato 60-90' (ezio ipotalamica)	Scarsa risposta
Iperitiroidismo	Assente	Assente

Serum levels of FT4 and immunoreactive TSH in 50 patients with CH. Full symbols indicate the patients with a prevalent hypothalamic disease as indicated by a TSH response to TRH of 4 mU/liter or greater.



fT4 0,34 pg/ml
TSH 14,9 muU/ml

Persani L JCEM 2012;97:3068-3078

THE JOURNAL OF
CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM

IGF-1 <25

IGFBP-3 1.88 mcg/ml (3.3-1)

GHD

- GH arginina test: <0.05 ng/ml tutti i tempi
- Ripetuto GH arginina test: 0.1 ng/ml a tutti i tempi
→ avvia GH a $0,023$ mg/kg

CPK 205U/l

FT4 0.96 pg/ml ($0.93-1.7$)

TSH 0.75 mIU/ml ($0.27-4.2$)

Ab TPO 38.5



Ab anticorticosurrene, anti cellule steroide secernenti e antitesticolo positivi
RIFERITO

Involvement of Hypothalamus Autoimmunity in Patients with Autoimmune Hypopituitarism: Role of Antibodies to Hypothalamic Cells

A. De Bellis, A. A. Sinisi, E. Pane, A. Dello Iacovo, G. Bellastella, G. Di Scala, A. Falorni, C. Giavoli, V. Gasco, R. Giordano, M. R. Ambrosio, A. Colao, A. Bizzarro, and A. Bellastella, on behalf of the Italian Autoimmune Hypophysitis Network Group

- AHA (Anti Hypothalamus Antibodies) targeting small hypothalamic cells (=CRH-secreting cells) in some patients with GHD and ACTH- D but with APA staining only GH-secreting cells indicates that not only pituitary but also hypothalamic autoimmunity may contribute to their anterior pituitary dysfunction
- These patients may be considered as falling into some types of autoimmune polyendocrine syndrome when their hypothalamic-pituitary autoimmune dysfunctions are associated with other endocrine and/or nonendocrine autoimmune diseases

SOSPETTA APS2 ?

MICROPENE alla nascita

CRIPTORCHIDISMO operato a 4 anni

Risposta di tipo prepubere da stimolo con GnRH a 13 anni → non ipogonadismo ipergonadotropo!

IPOTIROIDISMO → 04.2013 → Tiroidite di Hashimoto ? (eco compatibile e Ab debolmente positivi)

IPOSURRENALISMO centrale → 10.2013 (Idrocortisone 6 mg/mq/die)

DEFICIT di GH → 03.2014 (GH 0,040 mg/kg)

Ab anticorticosurrene , anticellule secernenti e antitesticolo positivi riferiti



IPOTESI DIAGNOSTICA
PANIPOPITUITARISMO?

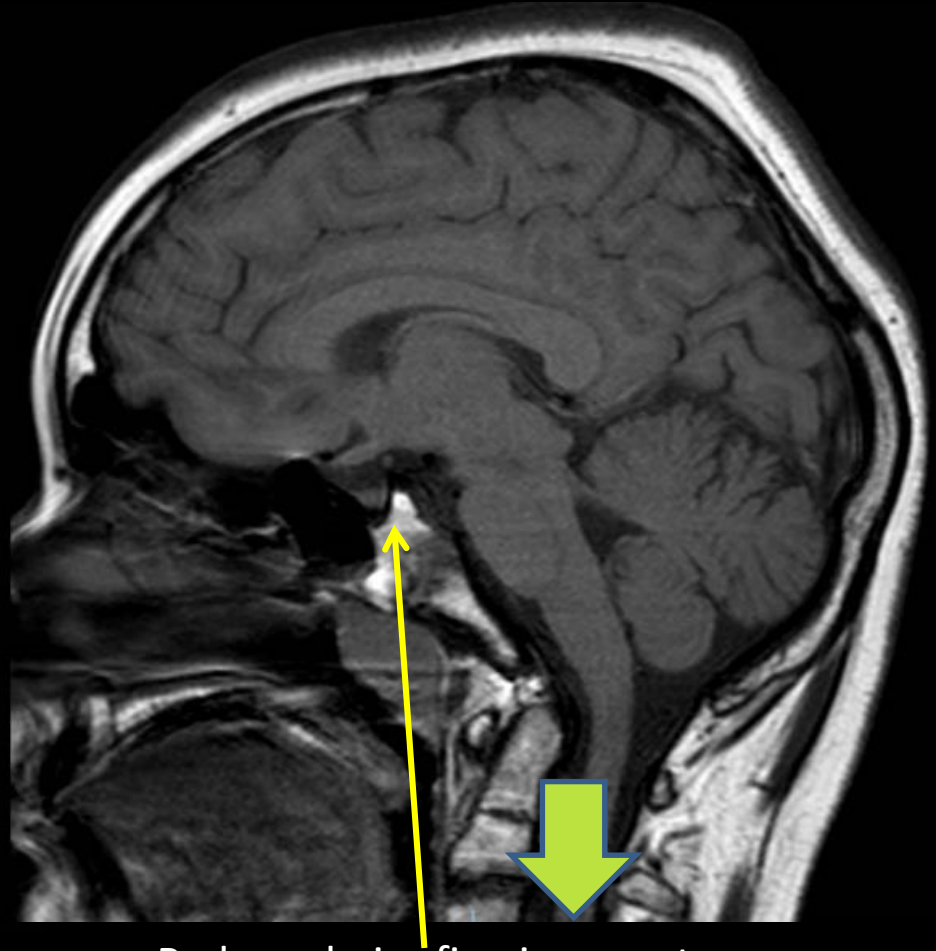
Ipotesi diagnostica....

- ❖ Paziente albanese (non eseguiti screening neonatali?)
- ❖ Ritardo mentale, polineuropatia sensitivo-motoria a distribuzione simmetrica e distale e rallentamento psicomotorio da ipotiroidismo non trattato con decremento progressivo del QI
- ❖ Aumentato turn-over degli ormoni corticosurrenali dovuto all'avvio della L-tiroxina → insufficienza surrenalica con astenia e peggioramento della miopatia e alterazione cardiache

RMN encefalo-spinale



Ipoplasia adenoipofisaria
Neuroipofisi ectopica a livello
dell'eminenza mediana.



Peduncolo ipofisario assente
Normali: nervi ottici, chiasma.
bulbi olfattori, gh. pineale

RMN encefalo-spinale

- Midollo nella norma. Cono midollare normalmente posizionato. Non stati disrafici chiusi. Canale rachideo nella norma
- Bulging del disco intersomatico L5-S1
- Accentuazione della cifosi dorsale con lievi note osteocondrosiche al tratto medio dorsale

Ipogonadismo Ipogonadotropo...

- LH < 0,1 U/L età prepubere 0.1- 4
- FSH < 0,1 U/L età prepubere 0,5-3,7
- TESTOSTERONE TOTALE < 2,5 ng/dL
- AMH 8,31 * [10,30 - 17,00] ng/ml pari a 59.6 pmol/l (7.18 pmol/L =1 ng/ml)
valori nella norma per l'età, ridotti per fase puberale
 - valori minimi per G1 intorno a 250 pmol/L

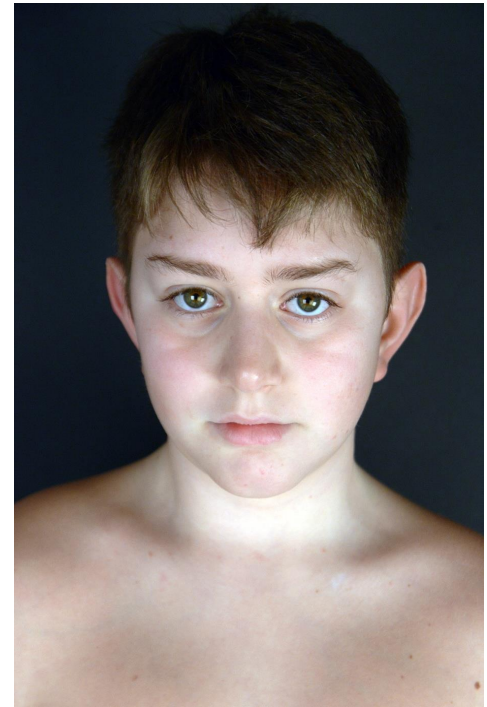
DXA rachide -2.1 Z-score
DXA corpo intero -1.3 Z-score



Avvia testosterone 50 mg/mese im

Maren 6 mesi dopo.....

- Età cronologica: 15 aa + 8/12
- Altezza 163,2 (+3 cm) SDS -1.3 SDS
- Peso: 64,5 Kg (+5kg)
- BMI: 24,2 +1.5 SDS
- Vel.d.crescita: 4,8 cm/anno -0,3 sui 6 mesi
- CC: 53 cm -1,6 SDS
VT 2 ml dx/2,5 ml sx molle, PH1, G1
(pene 4 cm)



Scarsa compliance

Terapia:

GH → 0,022 mg/kg/die

Eutirox → 125 mcg/die

Idrocortisone → 8,9 mg/m²

Testovis → 50 mg/mese im

Eseguita valutazione neurogenetica; consigliata esecuzione di CGH array

Perchè Panipopituitarismo e non APS2

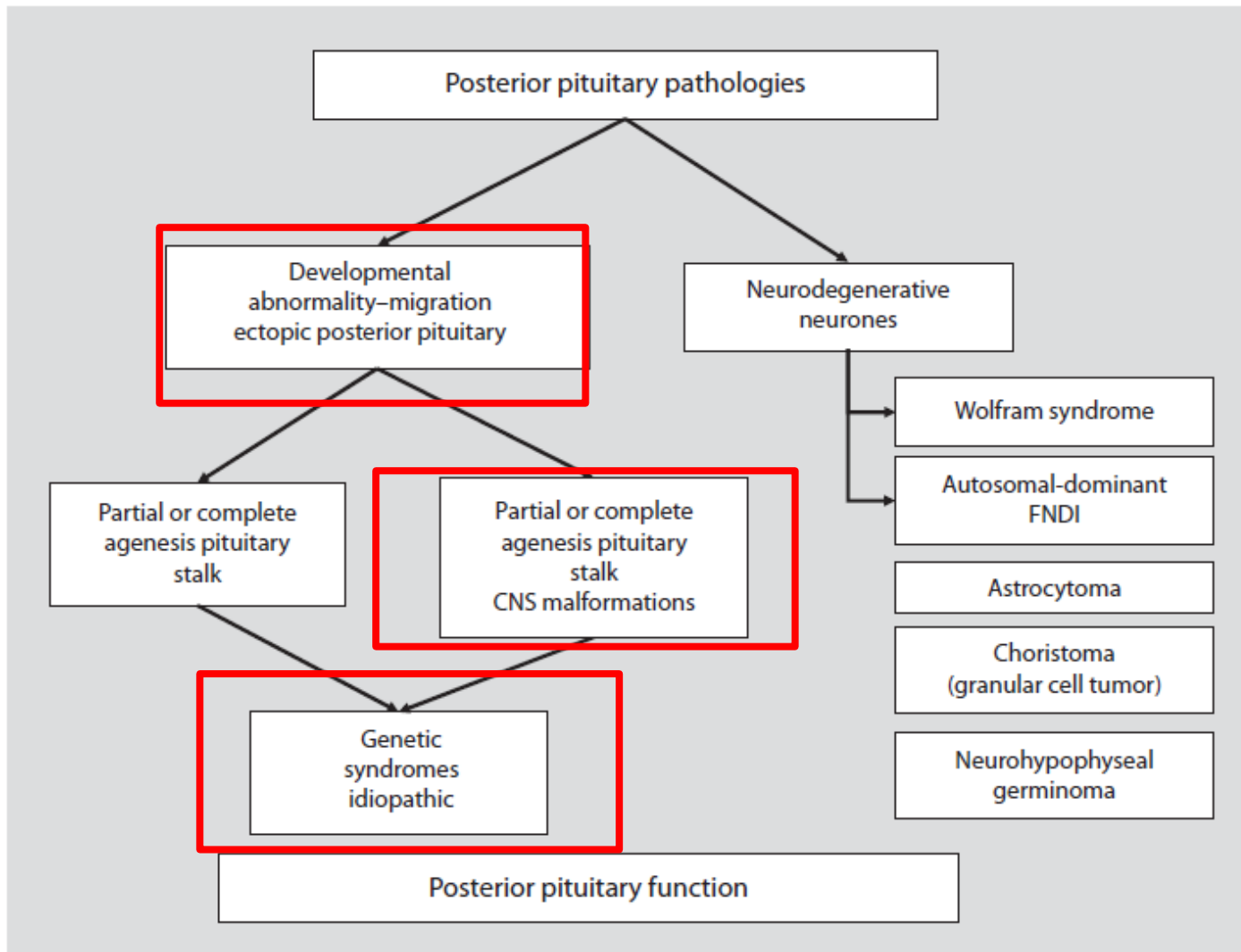
Table 1: MRI Features and Risk of Pituitary Dysfunction

Phenotype	High Risk	Intermediate Risk	Low Risk
Clinical	CI > 39	-	-
Anterior Pituitary size	Height < 2mm	2-3 mm	>3 mm
Pituitary Stalk	Agenesis	Hypoplasia	Normal
Posterior Pituitary size	XS	Small	Normal
Posterior Pituitary site	Median eminence	Along the pituitary stalk	Normal
CNS Abnormalities	Complex phenotype	Minor abnormalities	Absent
Anterior Pituitary Dysfunction	MPHD	CPHD	IGHD
Posterior Pituitary dysfunction	Complex CNS abnormalities and EPP	Minor CNS abnormalities	-

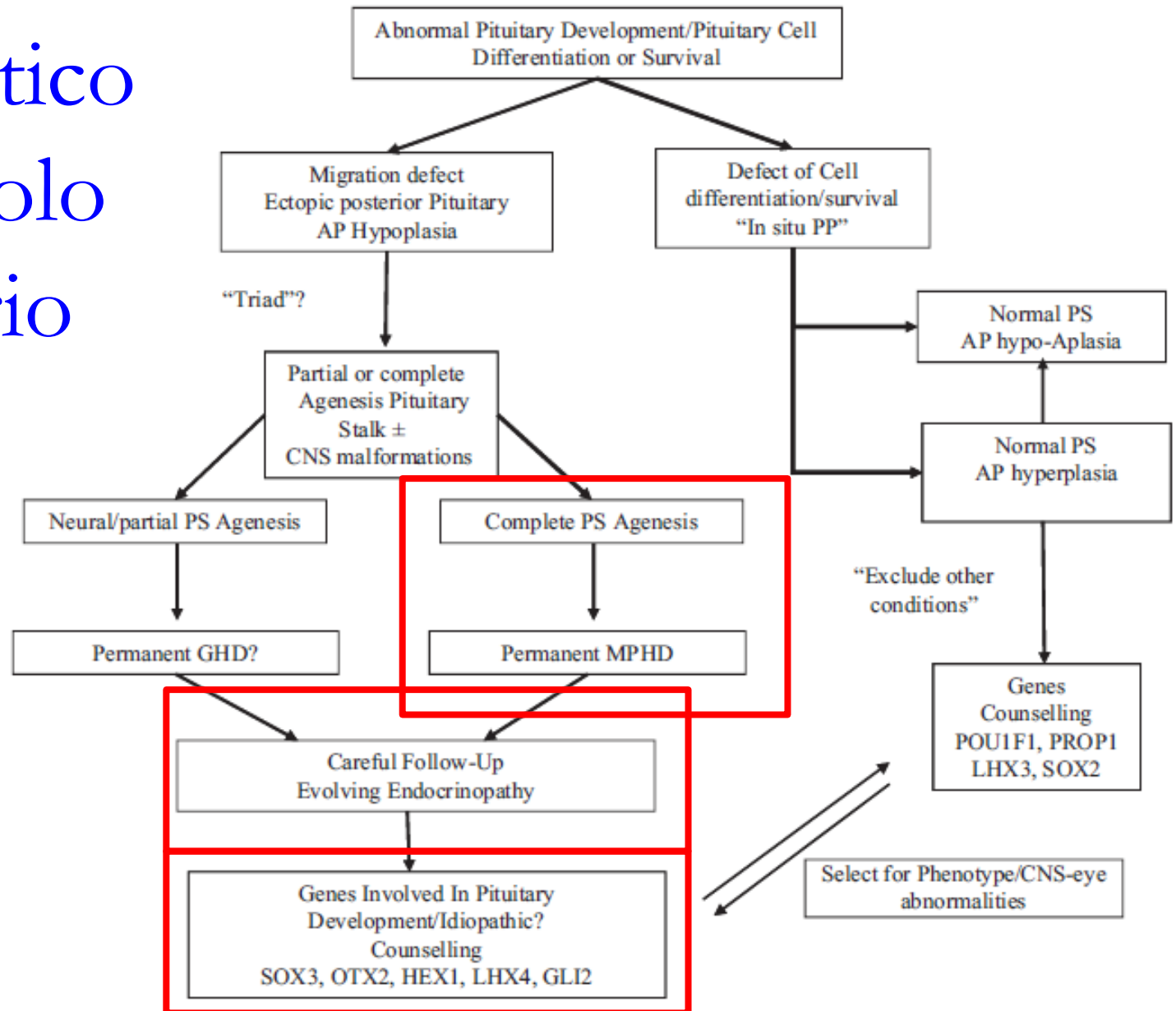
CNS; Central nervous system. XS; extra small. MPHD; multiple pituitary hormone deficiencies.

CPHD; combined pituitary hormone deficiencies. IGHD; Isolated GHD. EPP; ectopic posterior pituitary

Algoritmo diagnostico: EPP



Algoritmo diagnostico Peduncolo Ipofisario



The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development

Natascia D. Iorgi*, Anna E. M. Allegri*, Flavia Napoli*, Enrica Bertelli*, Irene Olivieri*, Andrea Rossit and Mohamad Maghnie*

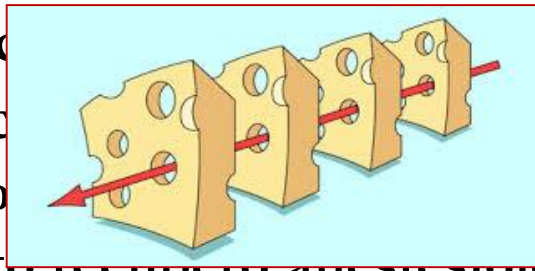
Table 1. Pituitary development associated with ‘ectopic posterior pituitary’ or ‘*in situ* posterior pituitary’

Gene inheritance	Hormone deficiencies					Pituitary phenotypes	EPP	Associated abnormalities
	GH	PRL	TSH	LH/FSH	ACTH			
SOX3	Y	Y??	Y	Y	Y	AP hypoplasia, PS agenesis/thin PS	Yes	Mental retardation, hypoplasia of the CC, cyst of the CC
X-linked R								
OTX2	Y		Y	Y	Y	Normal AP AP hypoplasia, PS agenesis	Yes	Bilateral anophthalmia, Chiari I, microcephaly, feeding difficulties, developmental delay, cleft palate
AR/AD								SOD, SOD variants
HESX1	Y	±	±	±	±	Normal AP/AP aplasia/ AP hypoplasia/PS agenesis	±	
AR/AD/v.p.								
LHX4	Y		Y	Y	Y	AP hypoplasia/enlarged AP/PS agenesis	±	Chiari I, pointed cerebellar tonsils, hypoplasia of the CC, respiratory distress
AD						pituitary cysts, small sella turcica		
GLI2	Y	?	Y	±	Y	AP hypoplasia/AP aplasia	±	Holoprosencephaly, cleft/lip palate, postaxial polydactyly, anophthalmia
AD/v.p.								

EPP, ectopic posterior pituitary; v.p., variable penetrance; Y, yes; AP, anterior pituitary; ONH, optic nerve hypoplasia; SOD, septo-optic dysplasia; GI, gastrointestinal; ±, variable frequency; ?, unknown; PS, pituitary stalk; CC, corpus callosum.

Take Home Message

1. Anamnesi accurata
2. Rivalutazione dei dati discordanti
→ rimettere in discussione la diagnosi
 - Tornare indietro (anamnesi, segni, ittero, criptorchidismo alla nascita, lento recupero anestesiorlogico)
3. Non avviare MAI la terapia con L-tiroxina senza aver escluso un'insufficienza surrenalica
4. Un valore di TSH nella norma o aumentato **NON ESCLUDE** un ipotiroidismo centrale
5. La presenza di un difetto centrale può essere associato ad altri difetti centrali nel tempo soprattutto in un quadro polimarformativo e in presenza di EPP
 - Importanza de follow-up





- Mohamad Maghnie
- Flavia Napoli
- Anna Allegri
- Annalisa Calcagno
- Piero Chessa

- Ramona Tallone
- Specializzandi
- Maura Mazzoni
- Personale Infermieristico

