



1° Corso Nazionale di Aggiornamento I PerCorsi AME



Roma,
9-11 novembre 2012

Ritardo puberale nelle sindromi genetiche

Antonino Crinò

*Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune
UOC di Endocrinologia e Diabetologia
Ospedale Bambino Gesù - IRCCS - Palidoro (Roma)*



Roma, 9-11 Novembre 2012



1° controllo OBG - Maggio 2011

SF: a.15.8

Target genetico: 167 cm (10°centile)

Peso: kg 86

Altezza: cm 154.5 (<3°centile)

BMI = 36.1

PA: 110/70 mmHg

Testicoli in sede 3.5 ml, asta invaginata nel grasso sovrapubico, Ph3, ircarca presente, ginecomastia, scroto ipoplasico.

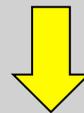
Pannicolo adiposo abbondante, scoliosi, valgismo, ritardo cognitivo e disturbi comportamentali, facies con dismorfie.

Anamnesi fisiologica e patologica

Origine della famiglia: *Calabria* - età genitori: ♀ 32 aa; ♂ 35 aa

- p.n. 3450 gr. - a termine - taglio cesareo
- Parto distocico con distress respiratorio
- Grave ipotonia
- Apgar 7 - Alimentazione con gavage
- Difficoltà nella suzione
- All'età di 1.6 anni deambulazione con appoggio - ritardo nel linguaggio
- Criptorchidismo bilaterale e micropene

- All'età di 2 anni: orchidopessi bilaterale
- Persiste lieve ritardo psicomotorio
- Dice solo qualche parola
- Sta seduto ma non cammina autonomamente
- Ha poco appetito e si alimenta poco
- Viene seguito da una psicologa



Cariotipo

Cariotipo, 47 XXY



Diagnosi di Sindrome di Klinefelter

Valutazione cardiologica ed ecografia renale: normale

Funzione tiroidea e Abtransglutaminasi: neg.

Autoimmunità: neg.

Esegue psicomotricità e logopedia

Età prescolare e scolare



- Difficoltà di apprendimento con dislessia
- Si muove poco e chiede il cibo
- Riferito aumento ponderale dopo i 4-5 anni
(seguito da un nutrizionista)
- Notato scoliosi = corsetto ortopedico
- a. 10 = diagnosi di ipotiroidismo subclinico
(terapia con l-tiroxina)
- RMN cranio: ipoplasia ipofisaria

Non si hanno parametri auxologici

All'età di 12.1 anni

kg. 57

cm 134,5 (-2 DS)

BMI: 31.6 (>97° centile)

- *Frequenta 1^a media con insegnante di sostegno*
- *Non riesce a seguire una dieta - iperfagia*
- *Porta corsetto ortopedico (la notte)*

- Paziente con diagnosi di s. di Klinefelter (*a.2.6*)
- Criptorchidismo bil. operato
- Obesità (*BMI: 36*)
- Bassa statura (*-2DS*)
- Ritardo cognitivo e linguaggio (*dislessia*)
- Scoliosi (*corsetto*)
- Ipotiroidismo subclinico (*l-T4*)
- Ritardo puberale ←

Funzione gonadica a 16 anni

FSH: 15,3 mcU/ml (*picco dopo LHRH: 38 mcU/ml*)

LH: 3.7 mcU/ml (*picco dopo LHRH: 12 mcU/ml*)

Testosterone: 50 ng/dl (*prepuberi < 10 - adulti 240-850*)

DHEA-S: 1950 ng/ml

Inibina B: <10 ng/ml

AMH (*ormone antimulleriano*): nella norma

SHBG: 35 nM/L (17-65)

Prolattina: 12 ng/ml

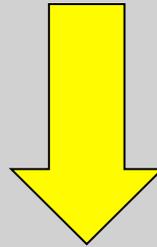
Estradiolo: 20 pg/ml

Test hCG (1000 UI x 3gg): scarsa risposta del testosterone

- Lieve ipercolesterolemia: 214 mg%
- Funzione tiroidea normale (*con LT4*) - AAT liev positivi
- OGTT = ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) - iperinsulinismo (*142 mU/ml*)
- Test al GHRH+Arginina = picco GH 17 ng/ml (*vn >20*)
- IGF-1 = 100 ng/ml
- Cortisolo libero urinario = 127.5 µg/24 ore (55-286) - ACTH: 11.9 pg/mL
- Test al desametazone (1 mg ore 24) = cortisolo (ore 8): 0.8 µg/dL

- Età ossea = a.14 (G.P.)
- Rx colonna vertebrale = scoliosi dorso lombare (45° gradi)
- MOC = osteopenia (*BMD T score = -1,6 SD*)
- Strabismo OD
- Polisonnografia = presenza di apnee/ipopnee di entità moderata (*MOHAI 8*)
- Ecografia epatica = iniziali segni di steatosi
- Ecografia tiroidea = volume liev ridotto, disomogeneità diffusa

Test di metilazione (*MLPA*) positivo (*delezione cromos.15*)



Sindrome di Prader-Willi



Ha ripetuto il cariotipo = 47, XXY

Peculiarità del caso clinico



- Rarissima associazione tra sindrome di Klinefelter e PWS.
- Fino alla pubertà il quadro clinico del paziente è stato considerato secondario alla s. di Klinefelter.
- Ritardo nella diagnosi di PWS.
- Diagnosi precoce di s. di Klinefelter (*spesso effettuata dopo la pubertà o in età adulta*).
- Disturbi dell' apprendimento e dislessia presenti nel ns. bambino Klinefelter.
- Difficoltà nella gestione e nel follow-up del paziente PWS.
- Problematiche terapeutiche.

Sindrome di Klinefelter (KS)

Prevalenza: 1: 500-700 nati maschi (4% popolazione maschile infertile; 11% degli azoospermici).

Cariotipo: 47,XXY (80% dei casi - mosaicismo 46,XY/47,XXY nel 15-20%).

Causa: Non disgiunzione del cromosoma X (*origine materna 2/3 dei casi*).

Fenotipo maschile con vari livelli di ipoandrogenismo = ritardo puberale, ginecomastia (25-65%), testicoli piccoli e duri (*a volte habitus eunucoide*)

Ipogonadismo ipergonadotropinico (FSH e LH elevati, T ~↓, E2↑, inibina B bassa, SHBG ↑); ridotta tolleranza al glucosio (*post-R*).

Aree di cellule del Leydig con tubuli seminiferi sclerotici e solo rare aree focali di spermatogenesi.

Pazienti KS (*non mosaico*) sono considerati sterili (*azoospermia*).

Caratteristiche cliniche e più frequenti complicanze nei pazienti con S.di Klinefelter e varianti

	Nascita	Infanzia	Pubertà	Età adulta
• Criptorchidismo	x			
• Micropene	x	x		
• Ipospadi e altre alteraz. genitali est.	x			
• Disturbi del linguaggio (<i>dislessia</i>)		x		
• Disturbi comportamentali		x	x	x
• Ritardo mentale		x	x	x
• Alta statura		x	x	x
• Abito eunucoide			x	x
• Ritardo puberale			x	
• Testicoli di volume ridotto		x	x	x
• Ginecomastia			x	x
• Riduzione della libido			x	x
• Alterata funzione tiroidea - diabete				x

Klinefelter syndrome

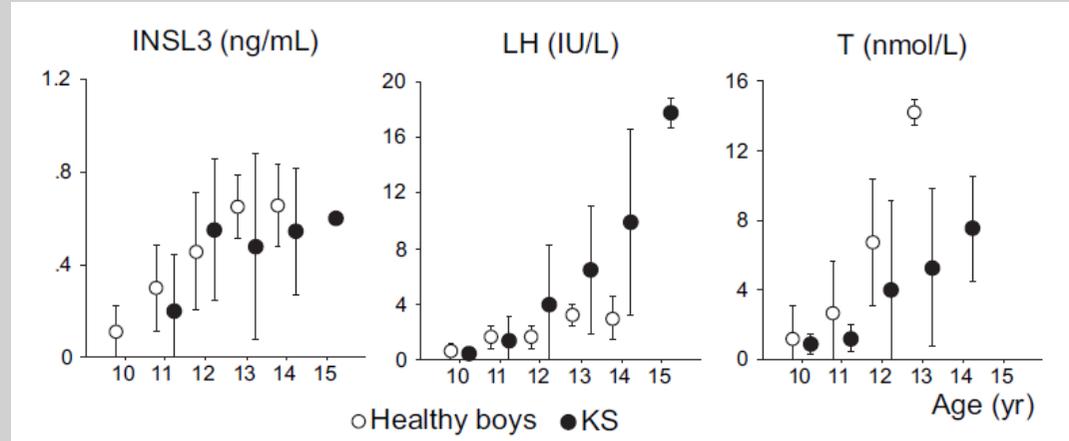
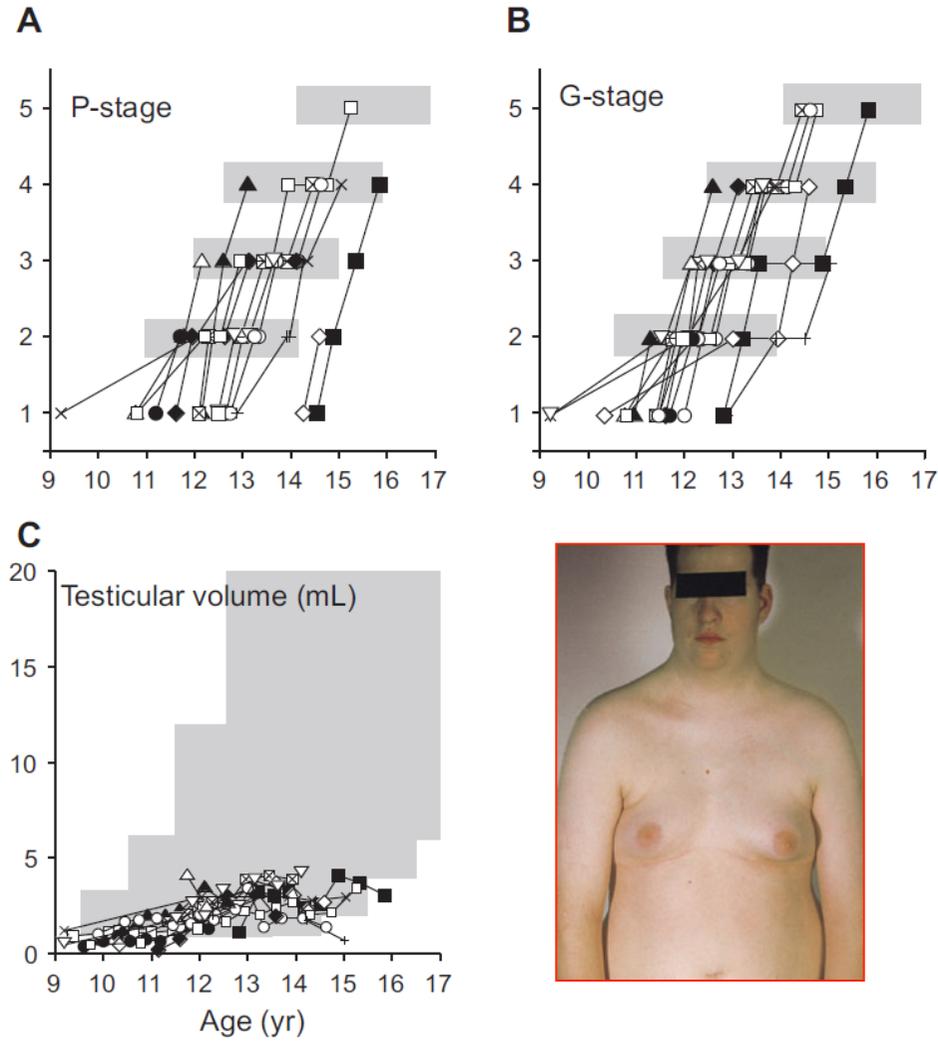
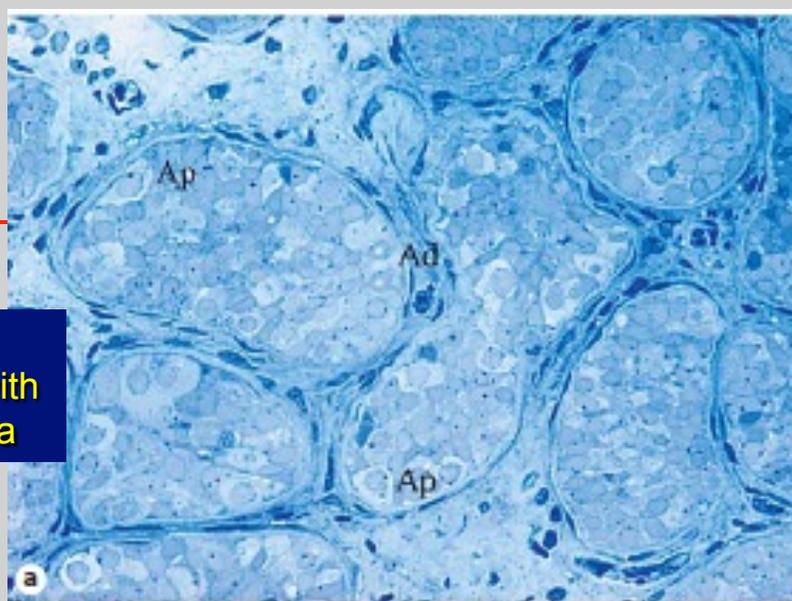


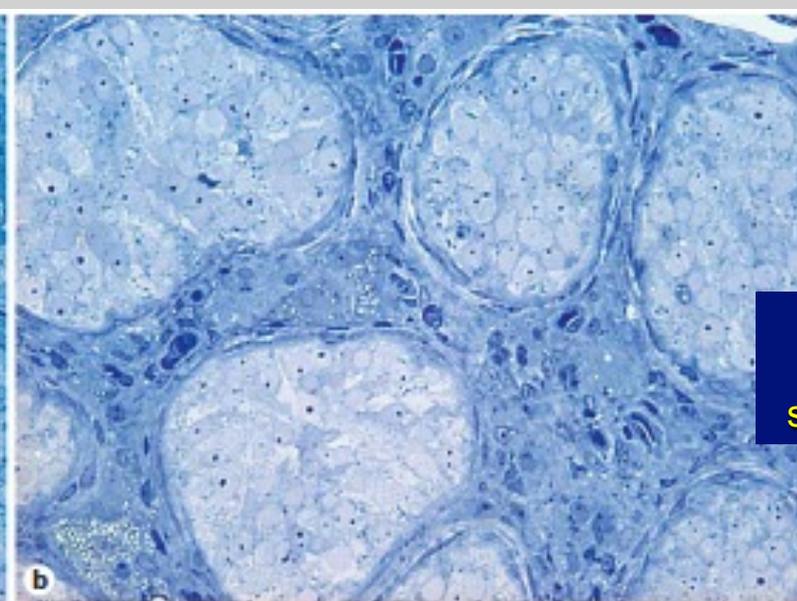
Table 1

Clinical features (%) of adult patients with Klinefelter syndrome.^{3,38,81}

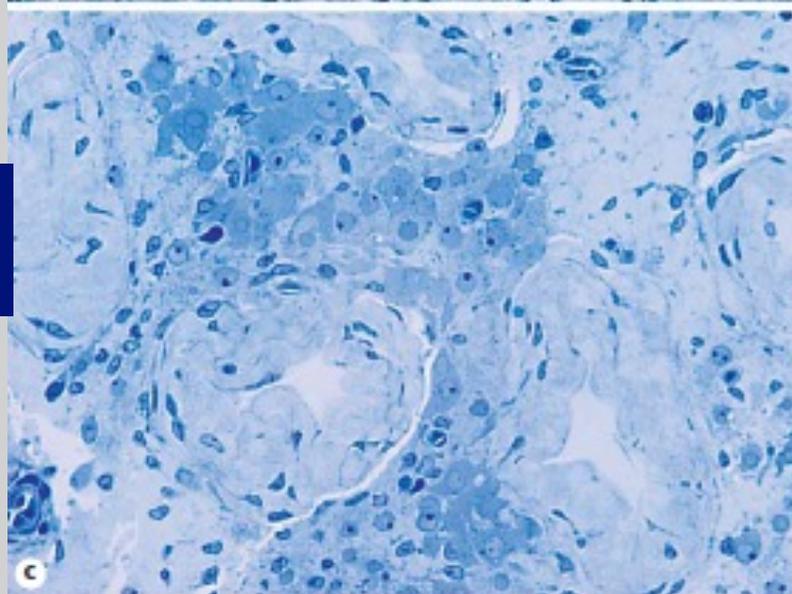
Small testes (<4–6 mL)	>95
Infertility	>99
Azoospermia	>95
Decreased facial hair	60–80
Decreased pubic hair	30–60
Abdominal adiposity	50
Gynecomastia	38–75
Varicose veins	40
Decreased libido and potency	70
Decreased muscle strength	70
The metabolic syndrome	46
Type 2 diabetes	10–39
Osteopenia and osteoporosis	40 + 10
Mitral valve prolapse	≤55



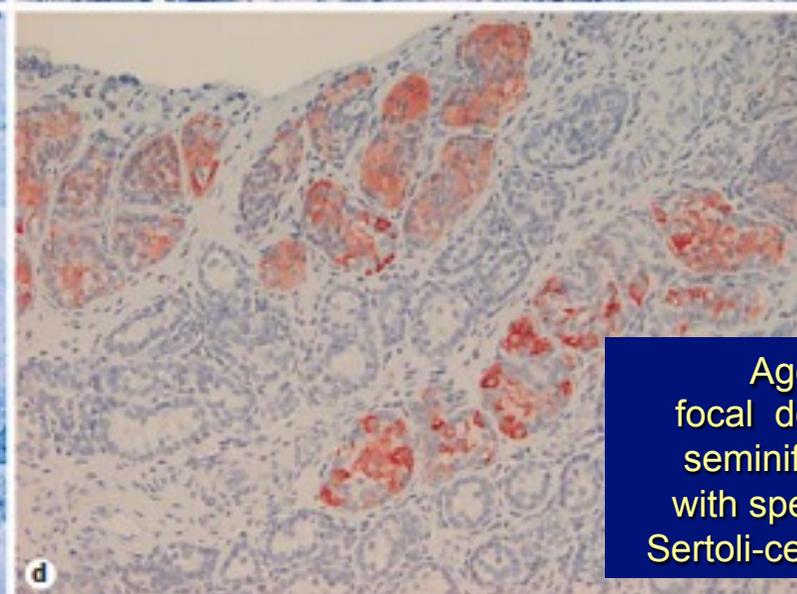
KS boys,
age 10.7 yrs, with
spermatogonia



Age 13.7 yrs
with no
spermatogonia



Age 14 yrs
with extensive
degeneration



Age 10 yrs
focal degeneration;
seminiferous tubuli
with spermatogonia;
Sertoli-cell-only tubules

Testicular biopsies of adolescent boys with KS
displaying the progression of testicular degeneration during puberty

- **forma più comune di obesità genetica**
- **prevalenza 1:15.000 ÷ 25.000**
- **causata da una alterazione del cromosoma 15**
(delezione, disomia uniparentale materna, difetto del centro dell'imprinting)

Molte delle caratteristiche cliniche (*che diventano più evidenti con gli anni*) sono in parte la conseguenza di una disfunzione ipotalamica.

*ipotonia neonatale, obesità, iperfagia, bassa statura, caratteristiche facciali, ritardo mentale, **ipogonadismo e ritardo puberale**, problemi comportamentali, disturbi del sonno, scoliosi, skin-picking, acromicria, saliva densa.*

SINDROME DI PRADER-WILLI



1° stadio



2° stadio



- Il quadro clinico completo non è presente fin dalla nascita.
- Alcuni segni clinici più caratteristici si manifestano negli anni successivi.
- Ogni diversa epoca dello sviluppo si caratterizza per problematiche differenti

Principale organo danneggiato nella PWS

Funzioni alterate:

- Secrezione endocrina
 - *Ormone della crescita*
 - *Gonadotropine*
 - *Tiroide*
 - *Surrene*
- Controllo dell'appetito (*iperfagia*)
- Disregolazione del Sist. Nervoso Autonomo
- Bilancio idro-elettrolitico
- Alterazioni del sonno notturno (*apnee centrali*)
- Riduzione della memoria a breve termine

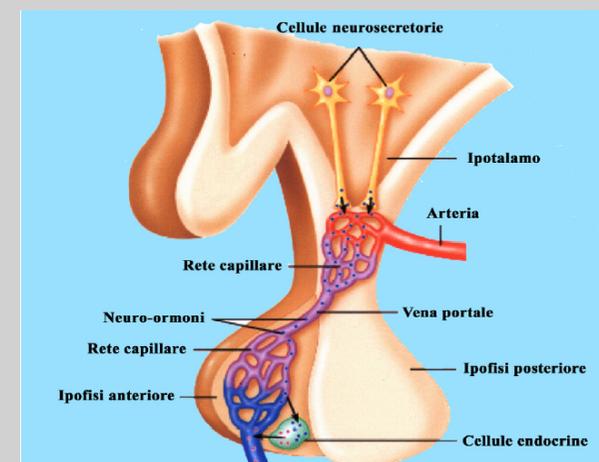
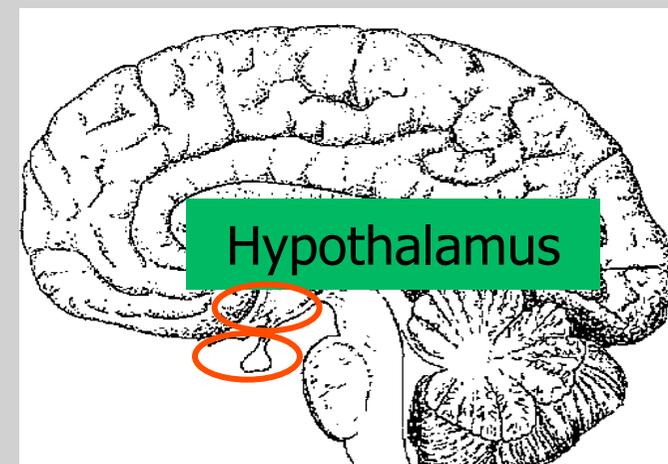
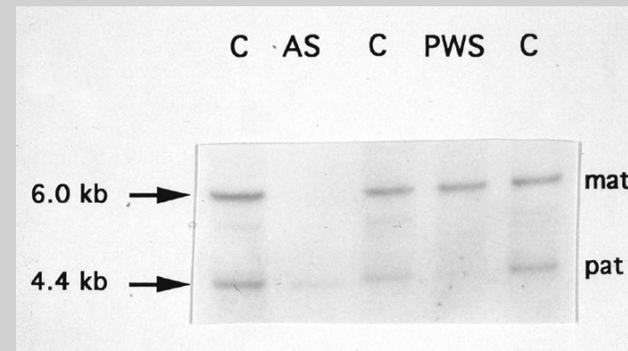


Table 1: Molecular defects and recurrence risks in PWS.

Genetic defect	Proportion of cases	Recurrence risk
<i>De novo</i> deletion of 15q11-q13 on the paternal chromosome	75-80%	<1%
Maternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 15	20-25%	<1%
Imprinting defects (with an imprinting centre deletion excluded)	≈1%	<1%
Imprinting centre deletion	≈ 10-15% of patients with an imprinting defect	Up to 50% (if present in father)



**IL TEST DI METILAZIONE (MLPA)
E' IN GRADO DI
CONFERMARE LA DIAGNOSI DI PWS
NEL 99% DEI CASI**



Indicazioni per l'invio alla diagnosi genetica (sospetto PWS)

Età	Caratteristiche cliniche
Nascita → 2 aa.	Ipotonia muscolare + Suzione ipovalida, pianto flebile, criptorchidismo
2 → 6 anni	Ipotonia + Anamnesi positiva per suzione ipovalida, pianto flebile + Ritardo globale di sviluppo neuromotorio, criptorchidismo (M) , bassa statura con accelerato incremento ponderale
6 → 12 anni	Anamnesi di ipotonia (<i>che spesso persiste</i>) e suzione debole + Ritardo globale di sviluppo psicomotorio + Iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale (<i>se non controllata</i>)
13 anni → età adulta	Deficit cognitivo (<i>solitamente ritardo mentale di grado lieve-moderato</i>) + Iperfagia con obesità centrale (<i>se non controllata</i>) + Ipogonadismo e ritardo puberale + Disturbi comportamentali tipici (<i>accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo</i>) + anamnesi positiva per ipotonia, suzione ipovalida, pianto flebile

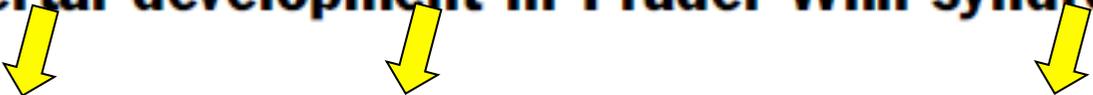
Ipogonadismo nella PWS

- L'ipogonadismo e il ritardo puberale sono una caratteristica della sindrome di Prader-Willi.
- La maturazione sessuale è di solito ritardata o assente, ma in letteratura sono stati descritti casi di pubertà precoce.
- I ragazzi con PWS raramente progrediscono oltre lo stadio 2-3 di Tanner.
- Volume testicolare spesso non superiore ai 6-7 ml (talvolta possono non essere palpabili).
- Criptorchidismo nella quasi totalità dei casi (93-100%).
- Nessun caso di fertilità nel maschio - ridotta libido sessuale.

ORIGINAL PAPER

A. Crinò · R. Schiaffini · P. Ciampalini · S. Spera
L. Beccaria · F. Benzi · L. Bosio · A. Corrias
L. Gargantini · A. Salvatoni · G. Tonini
G. Trifirò · C. Livieri · Genetic Obesity Study Group of
Italian Society of Pediatric Endocrinology and
Diabetology (SIEDP)

Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome



MASCHI	Età (anni)	Criptorchidismo	Microrchidia	Ipoplasia scotale	Micropene	Fimosi
n.42	14.2 ±9.3	42/42 (100%)	32/42 (76%)	29/42 (69%)	15/42 (36%)	13/42 (31%)
FEMMINE	Età (anni)	Ipoplasia clitoride/piccole labbra	Amenorrea primaria	Menarca (> 15 aa)	Amenorrea secondaria	--
n. 42	17.5 ±6.7	32/42 (76%)	18/32 (56%)	14/32 (44%)	6/14 (43%)	--

Ipogonadismo nella Sindrome di Prader-Willi

- L'ipogonadismo nella PWS è multifattoriale.
- E' estremamente variabile (*a seconda del sesso e dell'età del paziente*) e tende ad essere più marcato nel sesso maschile.
- Può essere di **origine centrale** (disfunzione ipotalamica = LH e T/E2 basso), **difetto gonadico periferico** (FSH elevato, inibina B bassa) o **misto**, già evidenziabile in età molto precoce.
- Alcuni soggetti possono sviluppare un ipogonadismo primitivo con elevati livelli di gonadotropine e testosterone ai limiti inferiori della norma, in altri è evidente una disfunzione ipotalamica.

ORIGINAL ARTICLE

Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader–Willi syndrome

A. F. Radicioni*, G. Di Giorgi†, G. Grugni‡, M. Cuttini§, V. Losacco§, A. Anzuini*, S. Sperat, C. Marzano*, A. Lenzi*, M. Cappa¶ and A. Crinò†

Results Pubertal PWS patients showed an arrest of pubertal development. Patients <13.5 years had normal LH, FSH, testosterone and 7/10 had low inhibin B. Among those ≥13.5 years, 8/24 patients had normal LH and testosterone, high FSH and low inhibin B. 5/24 had low FSH, LH, testosterone and inhibin B; one showed normal LH and FSH despite low testosterone and inhibin B; 4/24 had low testosterone and LH but normal FSH despite low inhibin B; 6/24 showed high FSH, low inhibin B and normal LH despite low testosterone. Compared with controls, patients <13.5 years had lower LH, inhibin B, similar FSH, testosterone, SHBG levels and testicular volume; those ≥13.5 years had smaller testicular volume, near-significantly lower LH, testosterone, SHBG, inhibin B and higher FSH.

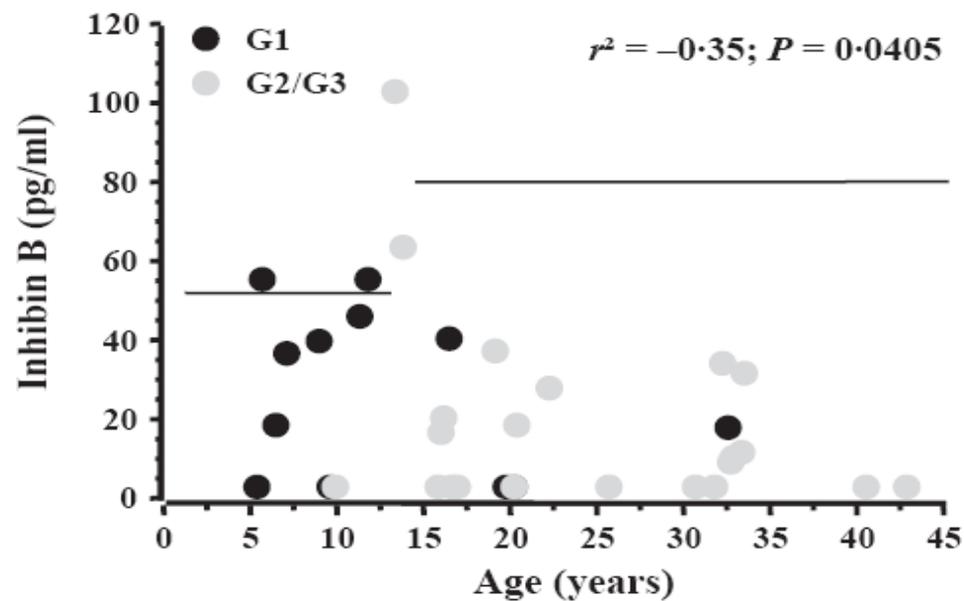
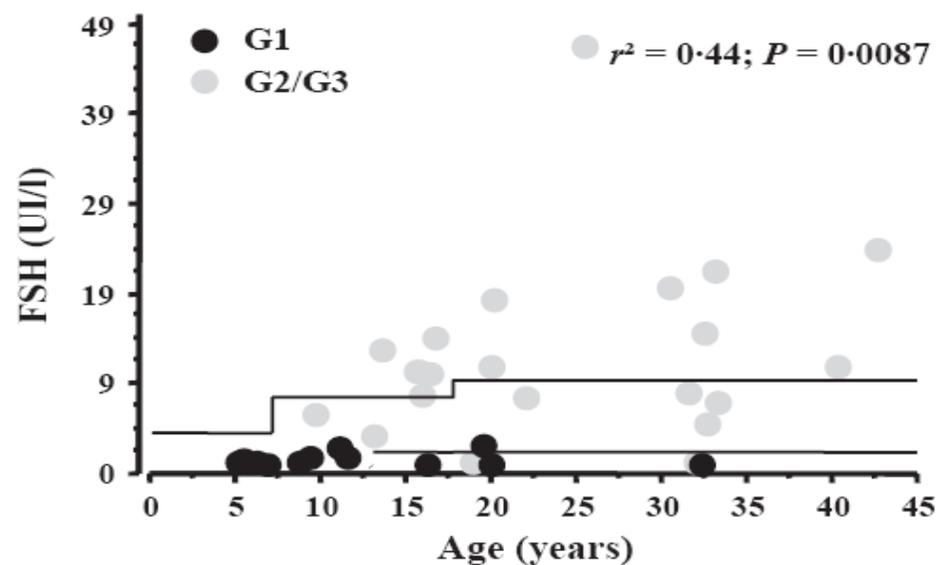
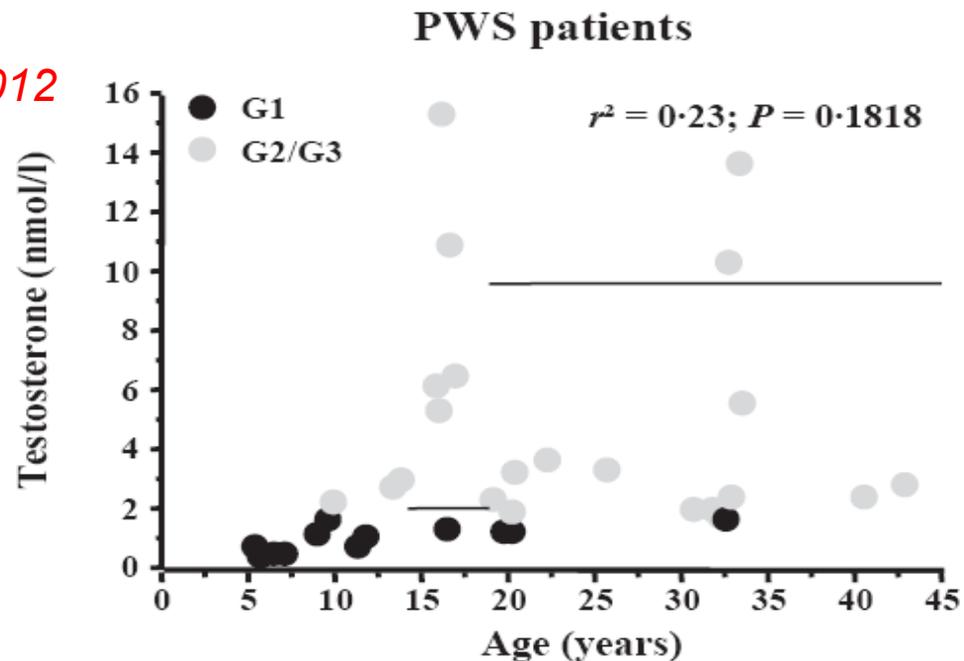
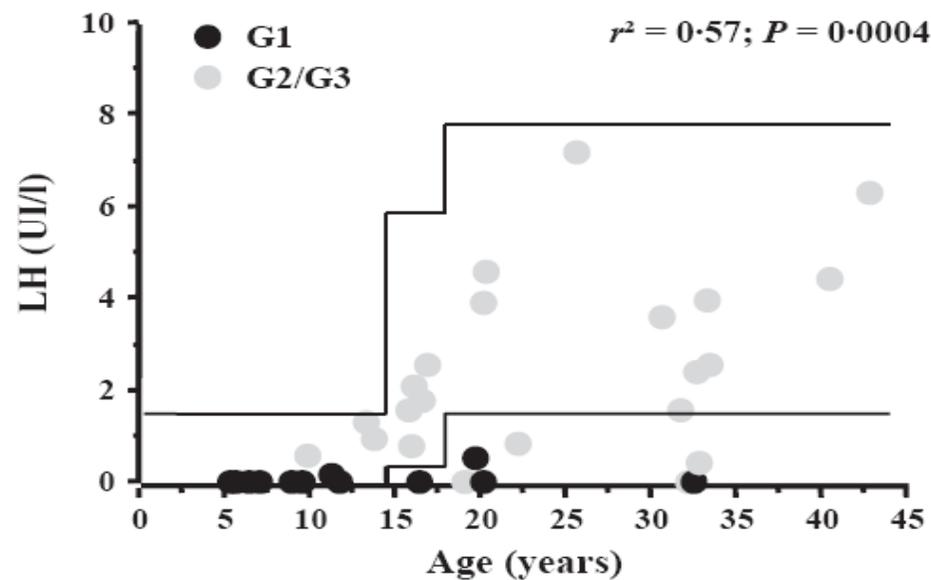
Patients	Adolescent/adult (≥13.5 years)		
	PWS (<i>n</i> = 24)	Control (<i>n</i> = 36)	<i>P</i> -value*
Testicular volume (ml)	5.5 (2.0–10.0)	18.0 (8.0–25.0)	<0.0001
LH (UI/l)	1.7 (0.1–7.2)	2.6 (1.2–5.7)	0.0572
FSH (UI/l) →	10.4 (0.04–46.6)	3.5 (1.5–7.6)	0.0014
Testosterone (nm)	3.0 (1.4–15.4)	18.5 (6.5–33.2)	<0.0001
SHBG (nm)	20.6 (6.8–42.7)	31.5 (12.3–52.0)	0.0051
Inhibin B (pg/ml)	10.7 (4.0–64.3)	152.5 (86.8–292.4)	<0.0001

Values are presented as median and range

Conclusion PWS patients display heterogeneity of hypogonadism: (i) hypogonadotropic hypogonadism of central origin for LH and/or FSH; (ii) early primary testicular dysfunction (Sertoli cells damage); and (iii) a combined hypogonadism (testicular origin for FSH-inhibin B axis and central origin for LH-T axis).

PWS patients

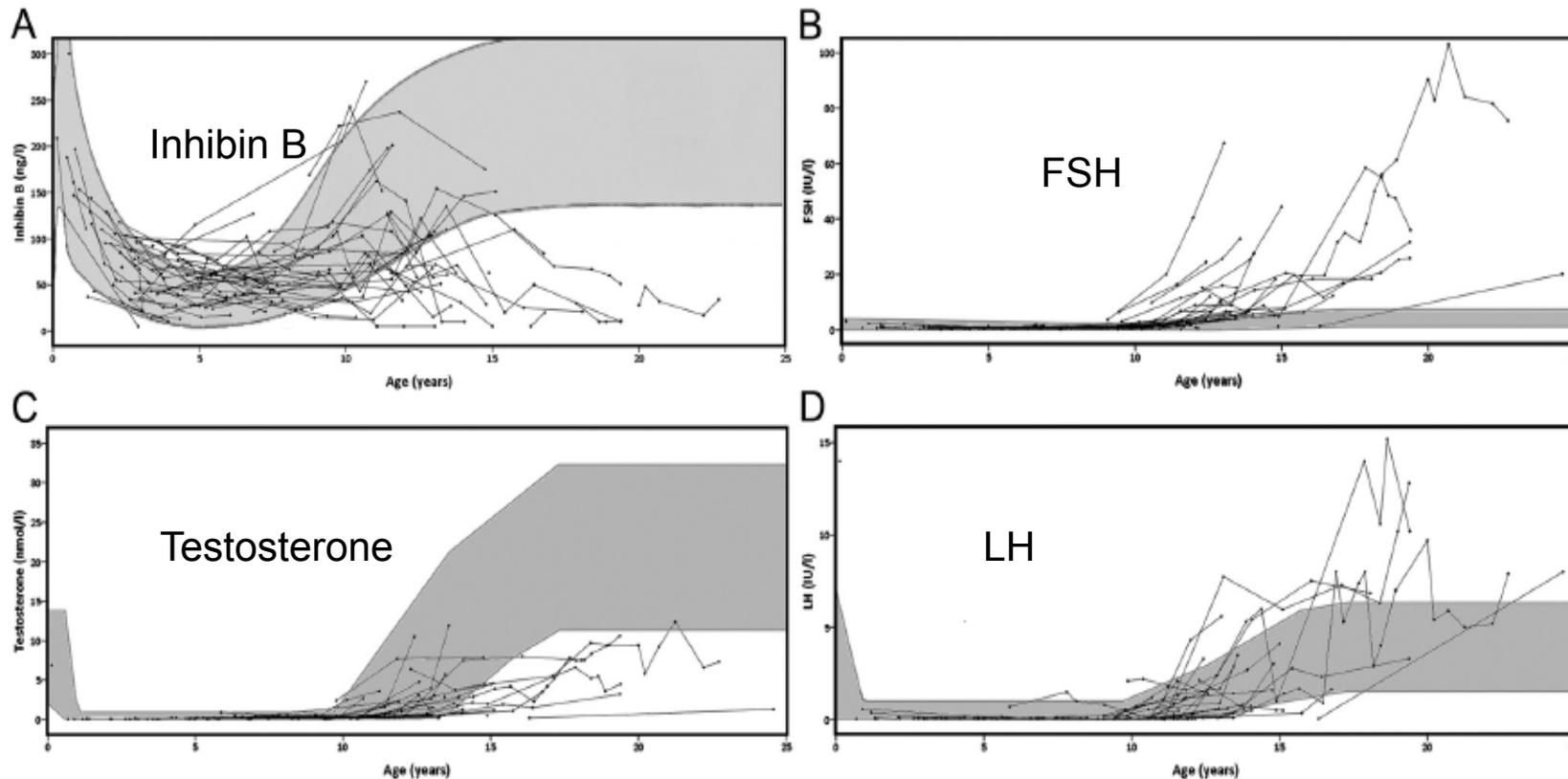
AF Radicioni et al, Clin Endocrinol 76: 72-77, 2012



Testicular Failure in Boys with Prader-Willi Syndrome: Longitudinal Studies of Reproductive Hormones

Elbrich P. C. Siemensma, Roderick F. A. de Lind van Wijngaarden, Barto J. Otten, Frank H. de Jong, and Anita C. S. Hokken-Koelega

JCEM, March 2012



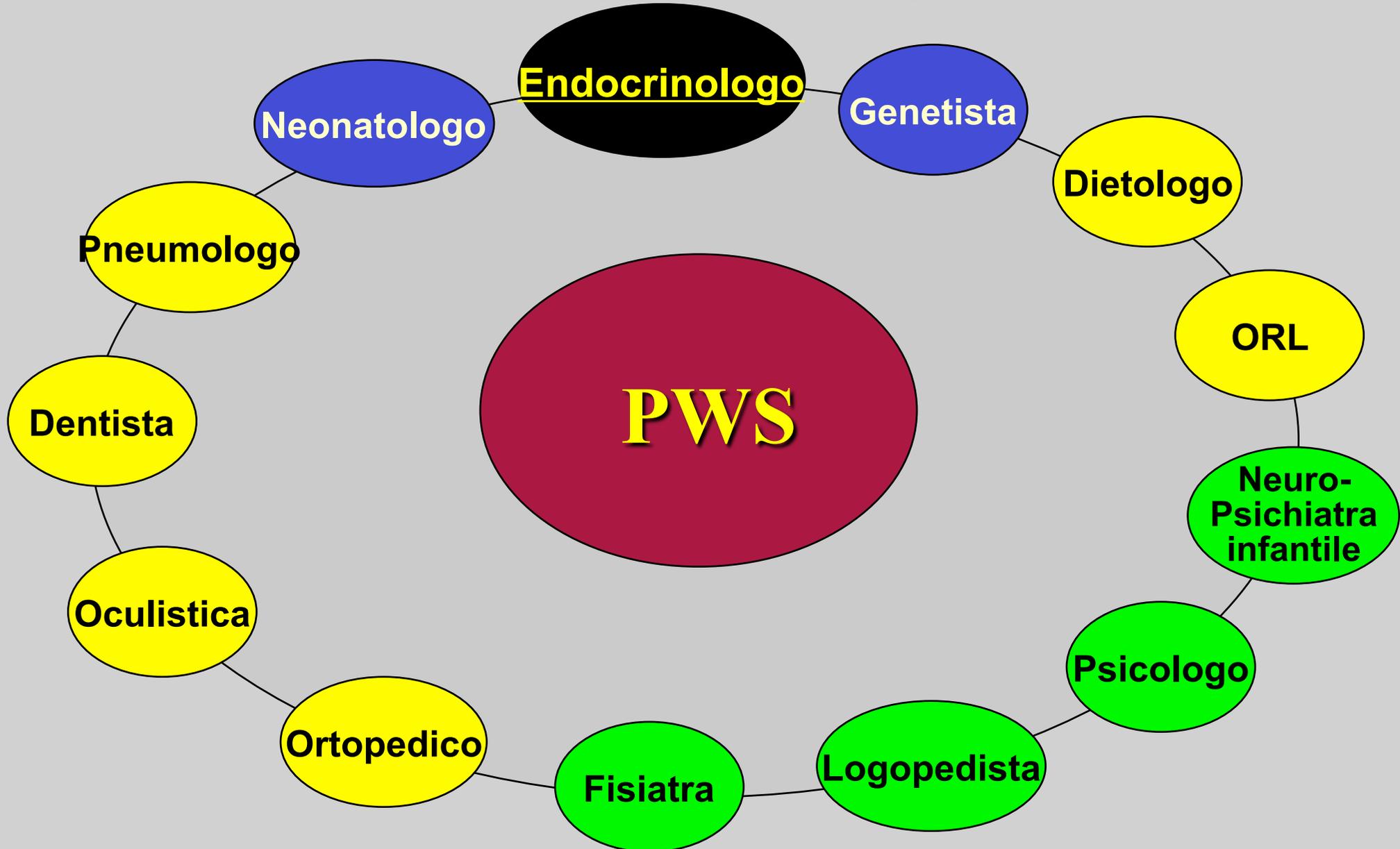
n.68 boys
Age 0.6 ÷ 16 yrs

Conclusions:

The majority of male patients with PWS have primary testicular failure, which becomes apparent after onset of puberty. Hypogonadotropic hypogonadism did not appear to be the main reason of hypogonadism in most boys.

FIG. 1. Longitudinal data of reproductive hormones of individual patients with PWS. Each line represents a patient, and the black dots represent the measurements in each patient. The gray area indicates the normal values, between the 5th and 95th percentiles of the reference population.

Assistenza Multidisciplinare nei pazienti con PWS



Ipogonadismo ipergonadotropinico

- **Sindrome di Klinefelter**
- **Sindrome di Prader-Willi (*PWS*)**
- **Sindrome di Alström**

Ipogonadismo ipogonadotropinico isolato

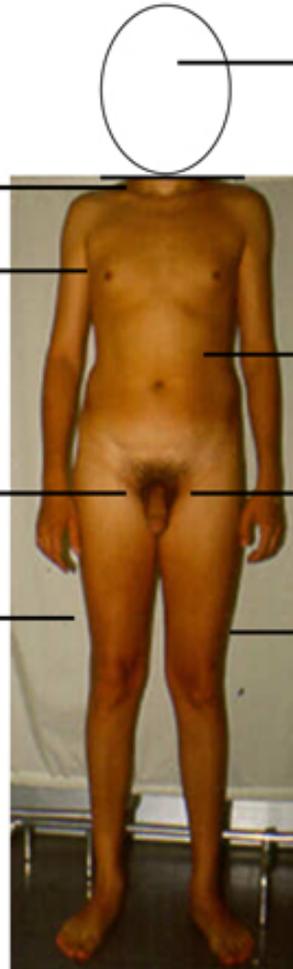
- **Sindrome di Prader-Willi (*PWS*)**
- **Sindrome di Kallmann (*KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8, HS6ST1, CHD7*)**
- **Ipogonadismo ipogonadotropo con normo-osmia (*KAL1, GNRHR, GNRH1, GPR54, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, HS6ST1, NELF, CHD7*)**
- **Sindrome di CHARGE**
- **Sindrome di Bardet-Biedl (*BBS*)**
- **Sindrome di Börjeson-Forssman-Lehmann**
- **Deficit di leptina o del suo recettore (obesità)**
- **Sindrome di Noonan**
- **Ipoplasia surrenalica congenita da mutazione di DAX-1**

Sindrome di Kallmann

- Causa più frequente di **ipogonadismo ipogonadotropinico** associato a ridotta (*iposmia*) o assente (*anosmia*) capacità di percepire gli odori.
- Malattia rara, colpisce entrambi i sessi, con una incidenza 1/10.000 negli uomini, 1/50.000 nelle donne.
- Sporadica o con trasmissione ereditaria legata al cromosoma X (*10-15% dei casi di S. Kallmann diagnosticati*).
- Diagnosi in età puberale o nel giovane adulto per **l'assenza o incompleta maturazione sessuale, con presenza di testicoli di volume ridotto**.
- Criptorchidismo (*uni o bilaterale*) e/o micropene.

Sindrome di Kallmann

Habitus eunucoide: rapporto arti/tronco > 1



Anosmia

Persistenza tono acuto della voce

Ginecomastia

Aumento grasso viscerale

Diminuzione libido
Oligo/azoospermia
Deficit erettile

Riduzione progressiva della massa magra

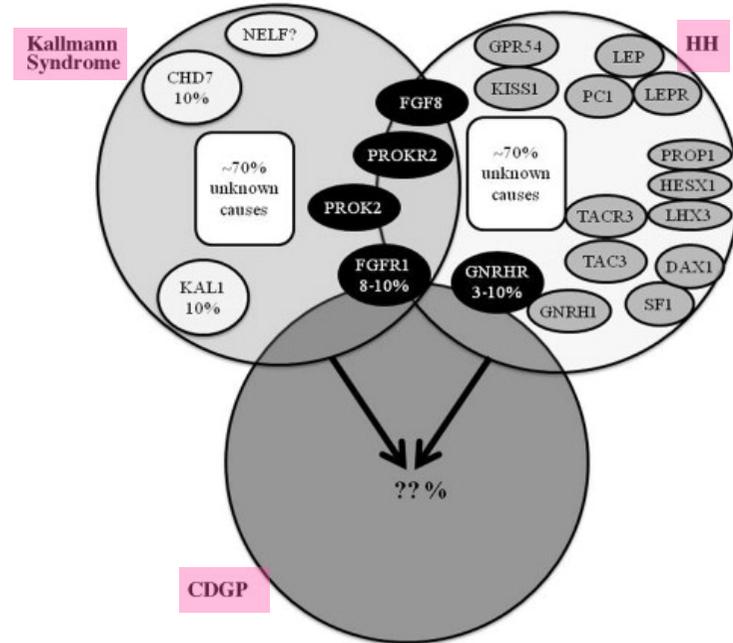
Agenesie dentarie
Anomalie uditive
Agenesia renale
Labio/palatoschisi
Anomalie degli arti

Criptorchidismo,
testicoli piccoli, micropene
Peli pubici scarsi

Arti lunghi rispetto al tronco

Epoca pre - puberale

Epoca post - puberale



HH = Hypogonadotropic Hypogonadism
CDGP = Constitutional delay of growth and puberty

Gajdos ZK,
Molecular Cellular Endocrinology
324: 21-29, 2010

Sindrome di Kallmann

Prevalenza dei geni implicati nell'ipogonadismo ipogonadotropo

Sindrome di Kallmann (KS)		Ipogonadismo ipogonadotropo senza anosmia (nIHH)		Ipogonadismo di natura indeterminata	
KAL1	10 – 20%	GNRHR	10 – 40%	KS + nIHH	70%
FGFR1	10%	GNRH1	<1%		
FGF8	<2%	TACR3	?		
PROKR2	5%	TAC3	?		
PROK2	2 – 5%	KISS1R	<3%		
CHD7	5%	PROKR2	1%		
NELF	1%	PROK2	1%		
WDR11	3%	FGFR1	3%		
		FGF8	<2%		
		CHD7	5%		

Sindrome di Kallmann

Differenze cliniche tra le forme KAL1 e KAL2 della Sindrome di Kallmann

FORME GENETICHE	KAL1	KAL2
Localizzazione genica	KAL1(Xp22.3)	FGFR1(8p12)
Modalità di trasmissione	X-linked	Autosomica dominante (penetranza incompleta)
Deficienza olfattiva	Iposmia o anosmia	Nessuna/anosmia
Ipogonadismo	Usualmente severo	Altamente variabile
Anomalie né olfattive né riproduttive		
Movimenti involontari delle mani bilaterali	Sì (>75%)	Non comuni
Agenesia renale	Sì (30%)	Non riportati
Labio/palatoschisi	No, ma alta incidenza di palato arcuato	Sì (25 - 30%)
Agenesie dentali	Sì	Sì, ma non nota la frequenza
Anomalie uditive	Sì, ma non nota la frequenza	Sì, ma non nota la frequenza
Altre anomalie	<i>Ptosi, pectus excavatum</i>	Agenesia del corpo calloso, anomalie dell'orecchio esterno, assenza della cartilagine nasale, anomalie scheletriche delle mani o dei piedi, coloboma

CHARGE Syndrome

Coloboma

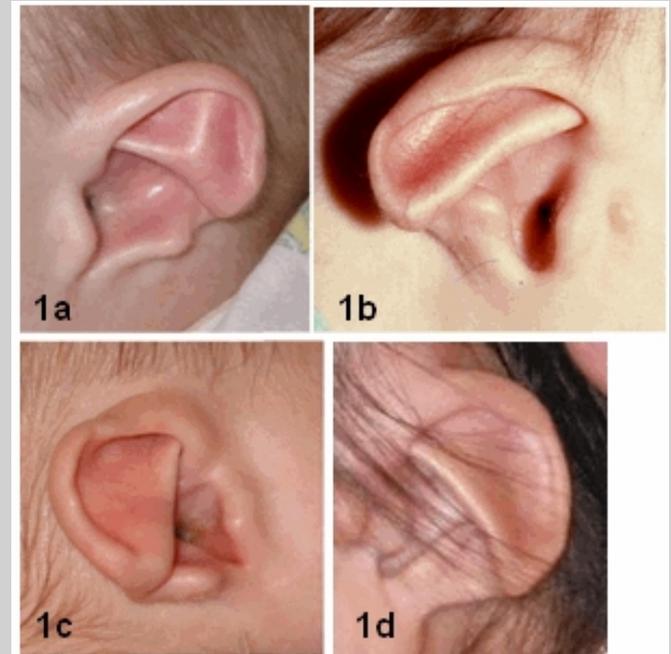
Heart defect

Atresia of the choanae

Retardation of growth and development

Genital anomaly

Ear abnormalities



Prevalence 1:10.000



Sindrome di CHARGE



TABLE 1 CHARGE Syndrome Diagnostic Criteria

Major Characteristics	Minor Characteristics
Ocular coloboma	Genital hypoplasia
Choanal atresia or stenosis	Developmental delay
Cranial nerve dysfunction or anomaly	Cardiovascular malformation
Characteristic CHARGE syndrome ear anomaly	Growth deficiency
	Orofacial cleft
	Tracheoesophageal fistula
	Distinctive facial features

A. Dauber, 2010

Per la diagnosi = 4 caratteristiche maggiori o 3 maggiori e 3 minori

Mutazione del gene CHD7 localizzato sul cromosoma 8q12.1

Ipogonadismo ipogonadotropinico - possibile anosmia

Alcune delle caratteristiche possono essere presenti nella s. Kallmann

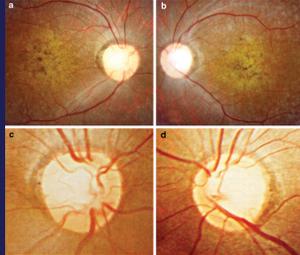
SEGNI CLINICI

Ereditarietà	Autosomico recessiva (in alcuni casi) - a carattere digenetico
Frequenza	1: 125.000÷160.000 nati - più frequente in arabi e Kuwait (1:15.000)
Consanguineità	Frequente (<i>casi familiari</i>)
Genetica	Diverse mutazioni a carico di geni a diversa localizzazione cromosomica (BBS1-8 su cromosoma 2, 3, 4, 11, 14, 15, 16)
Obesità	72-96% dei casi - Tronco - precoce già dopo i 2-3 anni di vita
Alterazioni oculari	100% - Grave distrofia retinica - emeralopia (<i>cecità a 20-30 anni</i>)
Alteraz. estremità	Polidattilia (<i>post-assiale</i>), brachidattilia, sindattilia, clinodattilia
Ipogonadismo	Più frequente nel maschio (<i>ipogonadotropinico</i>) - malformazioni dei genitali nella femmina
Ritardo mentale	Lieve-moderato (<i>spesso secondario al grave deficit visivo</i>)
Alterazioni renali	Strutturali e/o funzionali (fino all' IRC) - infezioni renali
Altre manifestaz	Diabete tipo 2, ipertensione, cardiopatie, atassia, spasticità

Criteri diagnostici per la sindrome di Bardet-Biedl

Principali

- Distrofia retinica
- Obesità
- Polidattilia
- Deficit cognitivo
- **Ipogonadismo ipogonad (m)**
- Alterazioni renali



Dopo la seconda decade di vita

Secondari

4 criteri maggiori oppure
3 maggiori e 2 secondari

- Ritardo del linguaggio
- Strabismo, cataratta, astigmatismo
- Brachidattila/sindattilia
- Ritardo di sviluppo psicomotorio
- Poliuria/polidipsia (*diabete insipido nefrogenico*)
- Atassia/scarsa coordinazione
- Spasticità (*arti inferiori*)
- Diabete mellito
- Anomalie dentarie (*disodontiasi/palato ogivale*)
- Ipertrofia ventricolare sin/cardiopatia congenita
- Fibrosi epatica
- Atresia vaginale (*parziale o completa*)



Sindrome di Alström

SEGNI CLINICI	
Ereditarietà	Autosomico recessiva
Frequenza	Circa 450 casi descritti - entrambi i sessi
Consanguineità	Frequente
Genetica	Mutazione gene <i>ALMS1</i> (cromosoma 2p13) (<i>funzione ciliare</i>)
Obesità	Tronco - dopo i 2-5 anni - Iperfagia presente dopo i 6-12 mesi
Alterazioni oculari	Precoci - nistagmo, fotofobia, distrofia retinica (<i>perdita acuità, cecità</i>)
Alterazioni uditive	Ipoacusia/sordità neurosensoriale (lentamente progressivo)
Diabete mellito	Tipo 2 - iperinsulinismo e insulinoresistenza
Alteraz. cardiache	Cardiomiopatia dilatativa (<i>2/3 dei pazienti</i>)
Iperlipemia	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Ipogonadismo	Ipergonadotropinico (M) - irregolarità del ciclo, amenorrea, policistosi
Ritardo mentale	Molto lieve e non sempre presente (<i>difficoltà apprendimento</i>)
Ipotiroidismo	Frequente

Sindrome di Borjeson-Forsman-Lehmann

SEGNI CLINICI	
Ereditarietà	X-Linked
Frequenza	Rara - sesso M (forme più gravi e complete) - sintomi precoci
Genetica	Mutazione gene POF1B - cromosoma X (Xq26.3)
Obesità	Tronco - compare nell'infanzia
Ritardo mentale	Medio-severo (QI: 10-40) ad insorgenza precoce
Microcefalia	Frequente (<i>anche macrocefalia</i>)
Caratteristiche facciali	Orecchie grandi, arcata sopraccigliare prominente, ptosi palpebr.
Statura	Bassa (talora ipopituitarismo) - scarsa crescita nel neonato
Problemi ortopedici	Cifosi cervicale
Estremità	Dita delle mani: affusolate e iperestensibili; piedi tozzi
Problemi uditivi	Talora ipoacusia
Genitali	Ipogonadismo ipogonadotropo (M) - ritardo puberale - ginecomastia
Problemi neurologici	Ipotonia precoce, epilessia, polineuropatia generalizzata

Criteri diagnostici per la sindrome di Borjeson-Forssman-Lehmann

Principali

- Ritardo mentale (100%)
- Obesità (77%)
- Alterazione dei padiglioni auricolari
- Dita mani affusolate e iperestensibili
- Dita dei piedi tozze e molto distanziate tra loro
- Ginecomastia (97%)
- Ipogonadismo (78%)

Minori

- Ipotonia muscolare
- Difficoltà ad alimentarsi I anno di vita
- Enoftalmo
- Arcate sovraciliari prominenti

Accessori

- Microcefalia (6%)
- Bassa statura (35%)



PHF6 mutation



Deficit congenito di leptina

- Alterazioni del gene della leptina (*cromosoma 7 - q31*)
- Ridotta o assente sintesi di leptina (*livelli ematici risultano estremamente bassi o indosabili*).
- Peso nascita è normale - eccessivo incremento ponderale fin dai primi mesi di vita e iperfagia.
- Crescita staturale normale in presenza di una accelerazione della maturazione ossea.
- Iperinsulinemia, ipogonadismo ipogonadotropo di origine ipotalamica, ritardo puberale, elevata frequenza di infezioni nell'infanzia (*ridotta funzione delle cellule T*).
- E' stato descritto in oltre 30 casi.
- Risposta positiva alla terapia con leptina.

Response to leptin treatment in leptin deficiency



O'Rahilly S , Farooqi I Phil. Trans. R. Soc. B 2006;361:1095-1105

Sindrome di Noonan

Caratteristiche maggiori

- Bassa Statura Postnatale
- Dismorfismi Faciali
- Collo corto, Pterigio
- Cardiopatia
 - Stenosi Polmonare
 - Cardiomiopatia ipertrofica
 - Difetti settali
- Difetti Scheletrici
 - Torace, cubito valgo

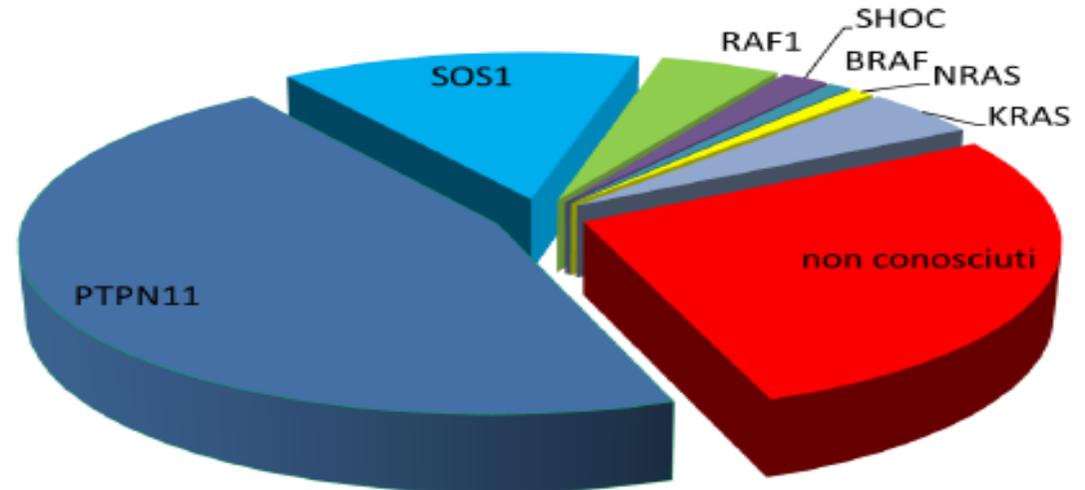


Caratteristiche Aggiuntive

- Variabile Deficit Cognitivo
- Anomalie Ectodermiche
- Criptorchidismo
- Anomalie ematologiche e Tumori
- Ipogonadismo e ritardo puberale

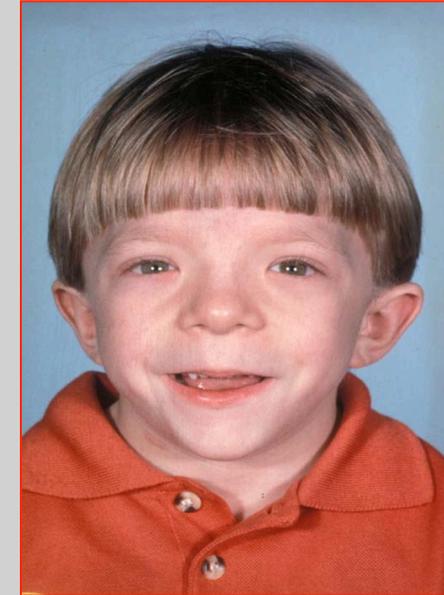
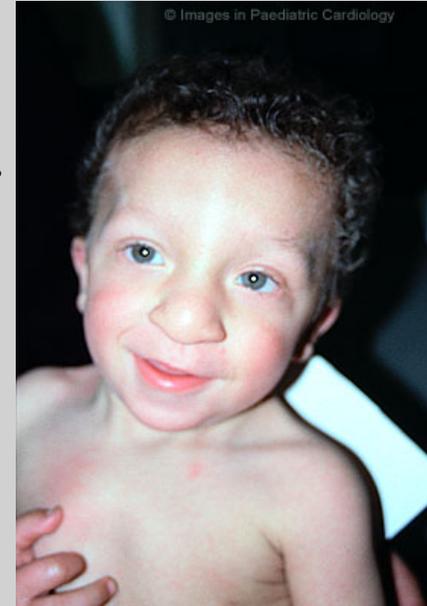


Geni responsabili S. Noonan



Quando sospettare la Sindrome di Noonan

- **viso:** basso impianto delle orecchie
ipertelorismo, ptosi, miopia
- bassa statura
- difetti cardiaci
- difficoltà di alimentazione (76%)
- anomalità del visus (94%)
- criptorchidismo (77%)
- difetti della coagulazione (56%)



Conclusioni

- In un paziente con ritardo puberale e/o ipogonadismo, la presenza di ritardo cognitivo e/o del linguaggio e storia di criptorchidismo (*con o senza obesità*) deve far pensare ad una sindrome genetica.
- Il sospetto diagnostico diventa più evidente in presenza di dismorfismi con *facies* più o meno caratteristica, a volte in presenza di alterazioni oculari e/o uditive.
- Indagini genetiche specifiche (*cariotipo, test di metilazione, Kal-1, BBS, CHD7 ecc*) consentono di confermare la diagnosi.
- Il ritardo puberale in tali pazienti si inserisce nell'ambito di altre problematiche alcune delle quali, a volte, molto più importanti dal punto di vista clinico.
- Il trattamento sostitutivo con androgeni in tali pazienti deve essere preso in considerazione singolarmente (*caso per caso*) valutando il quadro clinico complessivo e le altre problematiche presenti.



Vi ringrazio per la gentile attenzione

PALIDORO

