



## **Sviluppo puberale precoce in una paziente con deficit ipofisari multipli e displasia setto-ottica**

Chiara Gertosio<sup>1</sup>, Gloria Cantamessa<sup>1</sup>, Chiara Millul<sup>2</sup>, Rossana Toglia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e*  
<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino, Pavia, Italia*

---

### ***Sviluppo puberale precoce in una paziente con deficit ipofisari multipli e displasia setto-ottica***

La displasia setto ottica (SOD) è una rara condizione clinica caratterizzata dall'ipoplasia dei nervi ottici, da difetti di sviluppo della linea mediana (agenesia del setto pellucido e/o alterazioni del corpo calloso) e da deficit di secrezione degli ormoni ipofisari. Numerosi sono i difetti endocrini associati a questa patologia e sono legati ad una disfunzione a livello ipotalamico. Le alterazioni ormonali non necessariamente devono essere presenti alla nascita ma possono svilupparsi successivamente. Descriviamo un caso clinico di pubertà precoce in una paziente affetta da SOD, nella quale erano già stati diagnosticati deficit della funzione tiroidea, cortico-surrenalica, deficit di ormone della crescita e diabete insipido.

### ***Precocious pubertal development in a child with multiple pituitary hormone deficiencies and septo-optic dysplasia***

Septo-optic dysplasia (SOD) is a rare clinical condition characterized by optic nerve hypoplasia, midline brain abnormalities (including agenesis of the septum pellucidum and/or anomalies of the corpus callosum) and multiple pituitary hormone deficiencies. There are numerous endocrine deficiencies associated with this pathology due to hypothalamic dysfunction. These endocrine deficiencies not necessarily are present at birth but they can develop subsequently. This paper describes a clinical case of precocious puberty in a patient with SOD, in which thyroid function deficiency, adrenal function deficiency, GH deficiency and diabetes insipidus had already been diagnosed.

---

## **Introduzione**

La Displasia Setto-Ottica (SOD) è una rara anomalia congenita, la cui prevalenza è ugualmente distribuita tra i soggetti di sesso maschile e femminile e che si presenta più frequentemente in figli di madri di giovane età [1]. La diagnosi è clinica e può essere fatta in presenza di due o più segni della triade classica: ipoplasia del nervo ottico; ipoplasia ipofisaria con conseguente alterazione nella produzione ormonale e difetti neuroradiologici della linea mediana, inclusi agenesia del setto pellucido e/o del

corpo calloso [2-3]. La conferma diagnostica si può ottenere mediante risonanza magnetica dell'encefalo con particolare attenzione alla regione ipotalamo-ipofisaria ed ai nervi ottici, associata allo studio della funzione ipofisaria. In particolare devono essere valutati la funzionalità tiroidea, i livelli dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e la produzione di ormone della crescita (GH); è importante monitorare lo sviluppo puberale e verificare la corretta capacità di concentrazione delle urine, per la possibilità di sviluppo di un diabete insipido, condizione spesso associata alla SOD [2]. Non sempre i diversi deficit endocrinologici si presentano contemporaneamente alla nascita, ma si può verificare una perdita progressiva delle diverse funzioni endocrine nel corso del tempo [3].

La severità delle caratteristiche cliniche presenta un'ampia variabilità; le più frequentemente riportate sono l'ipopituitarismo (62-80%), in particolare il deficit di ormone della crescita, e i deficit visivi (nel 23% dei casi si verificano deficit importanti) [4]. Sono presenti inoltre deficit delle funzioni neurologiche, come ritardo dello sviluppo psicomotorio o deficit focali, tra cui epilessia ed emiparesi. Queste anomalie associate devono essere riconosciute tempestivamente ed il paziente deve essere inviato a specialisti neuropsichiatri infantili e ad un centro esperto nella gestione delle problematiche endocrinologiche. Nei pazienti affetti da SOD è necessario monitorare lo sviluppo puberale, in quanto si può presentare una pubertà precoce secondaria a disfunzione ipotalamica, o un ipogonadismo ipogonadotropo secondario al deficit dell'ormone luteinizzante e dell'ormone follicolo-stimolante (LH e FSH) oppure uno sviluppo puberale regolare.

Lo sviluppo puberale inizia nel momento in cui la secrezione del fattore stimolante il rilascio di gonadotropine (GnRH) diventa pulsatile, con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Nelle femmine questo meccanismo si manifesta clinicamente con lo sviluppo mammario; nei maschi con l'aumento del volume testicolare. Viene considerato periodo corretto per lo sviluppo puberale un'età compresa per le femmine tra gli 8 e i 13 anni, e per i maschi tra i 9 e i 13 anni e 6 mesi; attualmente diversi studi propongono un abbassamento dei limiti inferiori di normalità di comparsa della pubertà [5]. Le conseguenze di uno sviluppo puberale precoce consistono in un menarca precoce nelle bambine e in entrambi i sessi in bassa statura in età adulta per precoce fusione delle cartilagini di accrescimento e disagio psicosociale [6].

## Caso clinico

La paziente è nata alla quarantesima settimana di età gestazionale, da parto cesareo in seguito al riscontro durante il periodo fetale di cisti subaracnoidea. Alla nascita la piccola è stata sottoposta a reanimazione ventilatoria con pallone Ambu e somministrazione di ossigeno ed è quindi stata ricoverata presso la Patologia Neonatale dell'ospedale di Palermo. Durante il ricovero si sono verificati più episodi di ipoglicemia ed ipernatriemia che, in seguito ad indagini dettagliate, hanno consentito la diagnosi di diabete insipido; è stata quindi iniziata terapia con desmopressina. La paziente è stata, inoltre, sottoposta ad ecografia cerebrale, TC encefalo e a RMN encefalo che hanno confermato la presenza di cisti aracnoideale del cavum vergae con diametro di 2.5x2 cm. La neonata ha eseguito inoltre visita oculistica e PEV (potenziali evocati visivi) dai quali sono emersi un'ipoplasia dei nervi ottici e presenza di nistagmo. Successivamente, in seguito al riscontro di ipotiroidismo centrale, dopo esecuzione di esami ematochimici suggeriti dal medico curante, viene iniziata terapia sostitutiva con levo-tiroxina all'età di 1 mese.

All'età di un anno la bambina è stata ricoverata presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino di Pavia per accertamenti in merito ad anomalia congenita della linea mediana ed ipoplasia del nervo ottico. Dall'età di 1 anno e 3/12 la paziente è seguita presso l'ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Durante i primi controlli, sulla base degli accertamenti eseguiti (dosaggio del GH dopo stimolo con arginina e con glucagone), viene posta diagnosi di deficit totale dell'ormone della crescita, quadro che si riscontra frequentemente

nella displasia setto-ottica. Si è quindi consigliato di iniziare terapia sostitutiva con ormone della crescita. All'età di 5 anni, in seguito al riscontro di cortisolemia inferiore alla norma, la paziente è stata sottoposta a valutazione della funzionalità surrenalica mediante test di stimolo con ACTH, che ha mostrato risposta del cortisolo inferiore alla norma. Si è quindi posta diagnosi di insufficienza corticosurrenalica da deficit di ACTH e si è iniziata terapia con idrocortisone. Il test con ACTH era già stato eseguito all'età di un anno ed aveva dimostrato una normale risposta del cortisolo allo stimolo.

Durante il follow-up, la paziente ha presentato crescita statura-ponderale regolare tra il 75° e il 90° centile. Le radiografie del polso eseguite all'età di due e tre anni mostravano un'età ossea sovrapponibile all'età cronologica mentre la valutazione dell'età ossea all'età di cinque anni aveva dimostrato un'accelerazione di due anni circa. Per questo era stato eseguito test di stimolo con GnRH che aveva evidenziato secrezione delle gonadotropine ipofisarie di tipo prepuberale.

Ad un controllo successivo, all'età di 6 anni e 7/12 si è osservata comparsa di telarca prematuro; è stata pertanto valutata la secrezione delle gonadotropine ipofisarie dopo stimolo con GnRH che ha dimostrato livelli compatibili con la diagnosi di sviluppo puberale precoce. La radiografia del carpo ha mostrato età ossea avanzata di circa due anni rispetto all'età cronologica. Dopo avere eseguito RMN della regione ipotalamo-ipofisaria, che ha evidenziato una ghiandola ipofisaria di dimensioni inferiori rispetto alla norma e il peduncolo ipofisario molto esile e deviato verso sinistra, viene iniziata terapia con triptorelina al fine di sopprimere la secrezione delle gonadotropine e bloccare la progressione dei segni puberali.

Attualmente la paziente, che ha raggiunto l'età di 7 anni e 8/12, è in terapia con ormone della crescita, levo-tiroxina, idrocortisone, triptorelina e desmopressina. La paziente esegue periodici controlli presso l'ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e presso la Neuropsichiatria Infantile della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino.

## **Discussione**

La displasia setto ottica è una rara condizione clinica caratterizzata dall'ipoplasia dei nervi ottici, da difetti di sviluppo della linea mediana (agenesia del setto pellucido e/o alterazioni del corpo calloso) e da deficit di secrezione degli ormoni ipofisari [7]. L'eziologia di questa patologia è ancora da chiarire, si pensa sia multifattoriale, dovuta ad una combinazione di fattori genetici e ambientali. Rari sono i casi familiari e mutazioni genetiche sono state riscontrate in meno dell'1% dei pazienti. La SOD può essere diagnosticata alla nascita in seguito alla presenza di cecità o anomalie congenite multiple o divenire palese nel corso della vita in seguito ad un evidente rallentamento della crescita staturale, alla perdita di vario grado dell'acuità visiva o alla presenza di disfunzioni endocrine. Il fenotipo clinico è variabile, e la diagnosi viene posta se sono presenti almeno due delle tre caratteristiche seguenti: ipoplasia unilaterale o bilaterale dei nervi ottici, ipopituitarismo, anomalie della linea mediana [8]. La prevalenza dei disturbi endocrini nei pazienti affetti da SOD varia dal 44% al 81% [9]. L'ipofunzione ipofisaria si può manifestare con differenti deficit di secrezione ormonale, dal deficit di GH isolato al panipopituitarismo. Numerosi studi suggeriscono che le anomalie del setto pellucido e dell'asse ipotalamo-ipofisi riscontrati con il neuroimaging possono predire la severità della disfunzione endocrina. Il deficit di ormone della crescita è la forma di endocrinopatia più frequentemente associata seguita dal deficit dell'ormone tireostimolante e dell'ormone adrenocorticotropo, altre condizioni come ipoglicemia o diabete insipido possono essere a volte presenti [10]. I bambini con deficit corticotropinico sono ad alto rischio di morte durante malattie intercorrenti a causa dell'incapacità di secernere il cortisolo necessario per il mantenimento della glicemia e di un'adeguata pressione sanguigna in risposta ad uno stress fisico. Anche la disfunzione della termoregolazione ipotalamica e il diabete

insipido possono giocare un ruolo [11]. I disturbi endocrini associati alla SOD non necessariamente devono essere presenti alla nascita ma possono svilupparsi successivamente, è quindi necessario un attento follow-up del paziente [12]. Nonostante la presenza di un difetto della funzione ipofisaria la secrezione di gonadotropine può essere normale, oppure possono verificarsi casi di pubertà precoce secondaria ad una disfunzione ipotalamica o ipogonadismo ipogonadotropo secondario a deficit di LH e FSH. In letteratura non sono riportati dati certi sulla frequenza della pubertà normale, precoce o assente nei pazienti con displasia setto-ottica; tuttavia la precocità sessuale sembra essere meno comune rispetto alle altre forme di sviluppo puberale. Lo sviluppo puberale precoce è stato osservato sia in soggetti di sesso maschile che femminile [13] e sembra essere legato a lesioni in corrispondenza della porzione posteriore dell'ipotalamo, in particolare l'area dei corpi mamillari [14].

Nella nostra paziente in seguito alla comparsa di telarca ed accelerazione della maturazione scheletrica all'età di 6 anni e 7/12 abbiamo eseguito test di stimolo con GnRH che ha dimostrato livelli di LH dopo stimolo superiori alla norma per l'età, compatibili con pubertà già iniziata. In considerazione dello sviluppo puberale precoce si è iniziata terapia con analoghi del GnRH (triptorelina). Nonostante la presenza di deficit delle altre tropine ipofisarie, la produzione delle gonadotropine può invece essere aumentata portando ad un quadro di pubertà precoce. Nelle pazienti affette da SOD è quindi necessario monitorare attentamente i segni di sviluppo puberale, in modo da poter intervenire, sia nel più frequente caso di deficit delle cellule gonadotrope, responsabile di un ritardo puberale sia nel più raro caso di pubertà precoce da attivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Con la terapia sostitutiva con analoghi del GnRH associata, in caso di deficit delle cellule somatotrope ipofisarie, alla terapia sostitutiva con GH il potenziale accrescitivo può essere preservato.

## Conclusioni

La SOD è una condizione caratterizzata da disfunzione dei sistemi endocrini, difetti visivi, ed una varietà di deficit neurologici. La diagnosi è inizialmente clinica e deve essere sospettata in ogni bambino con deficit visivo soprattutto se è presente nistagmo, o se vi è evidenza di alterazione dei livelli degli ormoni ipofisari. Questi pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione endocrina ed oftalmologica che comprenda una oftalmoscopia ed una RMN dell'encefalo con particolare attenzione alle strutture della linea mediana. È molto importante ricordare che l'assenza di deficit di secrezione ormonale nei pazienti con SOD nelle fasi precoci della vita non preclude la possibilità di un ipopituitarismo selettivo o totale nel corso della vita. I pazienti con SOD richiedono quindi un approccio multidisciplinare a lungo termine, coinvolgente numerosi specialisti in oftalmologia, endocrinologia, neurologia, terapia comportamentale e genetica per ottimizzare la loro crescita e sviluppo. I più frequenti disturbi neurologici associati sono: epilessia, ritardo di sviluppo e paralisi celebrale.

---

## Bibliografia

1. Patel L, McNally RJ, Harrison E et al. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo optic dysplasia in Northwest England. *tumors. J Pediatr* 2006;148(1):85-88.
2. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2010;18(4):393-397.
3. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia - novel insights into the aetiology. *Horm Res* 2008;69(5):257-265.
4. Haddad NG, Eugster EA. Hypopituitarism and neurodevelopmental abnormalities in relation to central nervous system structural defects in children with optic nerve hypoplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(9):853-858.
5. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(22):2366-2377.
6. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):411-414.

7. Fard MA, Wu-Chen WY, Man BL et al. Septo-optic Displasia. *Ped Endocrinol Rev* 2010;8(1):18-24.
8. Morisma A, Aranoff GS. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev* 1986;8:233-239.
9. Ahmad T, Garcia-Filion P, Borchert M et al. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *J Pediatr* 2006;148:78-84.
10. Masera N, Grant DB, Stanhope R et al. Diabetes insipidus with impaired osmotic regulation in septo-optic dysplasia and agenesis of the corpus callosum. *Arch Dis Child* 1994;70:51-53.
11. Ahmad T, Borchert M, Geffner M. Optic nerve hypoplasia and hypopituitarism. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;5:772-777.
12. Nebesia TD, McKenna MP, Nabhan ZM et al. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J pediatric* 2010;156:990-993.
13. Hanna CE, Mandel SH, LaFranchi SH. Puberty in the Syndrome of Septo-optic Dysplasia. *Am J Dis Child* 1989;143(2):186-189.
14. Huseman CA, Kelch RP, Hopwood NJ et al. Sexual precocity in association with septo-optic dysplasia and hypothalamic hypopituitarism. *J Pediatr* 1978;92(5):748-753.