

PUBERTÀ RITARDATA IN GIOVANE PAZIENTE CON CRANIOFARINGIOMA

Prof. Antonio F. Radicioni U.O.C. Andrology, Physiopathology of Reproduction and Endocrinological Diagnosis Dept Experimental Medicine Section of Medical Pathophysiology, Food Science and Endocrinology Sapienza University of Rome

Il giovane paziente FT è giunto alla nostra osservazione all'età di 16,2 anni, su consiglio della sua pediatra di famiglia, per un ritardo puberale e bassa statura.

Secondo di due germani, nato a termine, da parto eutocico e peso alla nascita kg 3,350, lunghezza 50 cm. Testicoli in sede scrotale alla nascita. Alimentazione regolare. Alvo regolare e diuresi fisiologica. Attività fisica moderata e saltuaria. Riferita allergia a graminacee.

Genitori entrambi laureati. Madre: altezza cm 160; menarca a 14 anni; carcinoma mammario. Padre: altezza cm 177, nulla di rilevante. Target familiare: cm 169-181 (25°-75° centile). Cugina materna con pubertà precoce e tiroidite.

Anamnesi Patologica Remota - Broncopolmonite a 3 aa. La madre riferisce che dall'età di 13 aa. ha notato un rallentamento della velocità di crescita e dello sviluppo puberale. All'età di 15,5 anni riferiti disturbi alla visione laterale.

Età 16,2 aa. EO: altezza cm 159,4 (Fig. 1); peso kg 60,700. Adipo- e gineco-mastia bilaterale (diam. 2,5 cm). Stadio puberale (sec. Tanner) P1G2. Testicoli: vol. 4 ml; Asta: 2,5 x 1,8 cm (lunghezza x diametro). Circonferenza vita 80 cm.

Diagnosi: Pubertà ritardata

I dosaggi ormonali basali hanno evidenziato grave insufficienza surrenalica, ipogonadismo secondario, ipotiroidismo e bassi livelli di IGF-1.

Sulla base dell'evidente ritardo puberale e della molteplice insufficienza ormonale centrale, viene richiesta al giovane paziente una RMN encefalo per studio ipotalamo-ipofisi con contrasto. La RMN ha evidenziato la presenza di voluminoso tessuto patologico neoformato in sede endo- e epi-sellare, probabilmente **craniofaringioma**. Il successivo studio del campo visivo mette in evidenza una **emianopsia bitemporale**.

Età 16,3 aa: **intervento neurochirurgico di asportazione della neoformazione** con regolare decorso post-operatorio.

Successivamente viene iniziata terapia sostitutiva: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 50 µg (1 cpr/dì), Cortone acetato 25 mg (½ cpr + ½ cpr/dì)

I dosaggi ormonali (16,4 aa) hanno confermato l'ipogonadismo secondario e la bassa concentrazione di IGF-1

Età 16,4 aa. EO: altezza cm 159,4; peso kg 64,000. Adipo- e gineco-mastia bilaterale (diam. 2,5 cm). Stadio puberale P2G2. Testicoli: vol. 5 ml. Continua terapia con Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 50 µg (1 cpr/dì), Cortone acetato 25 mg (½ cpr + ½ cpr/dì), ed inizia Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/sett).

La RMN encefalo di controllo ha mostrato gli esiti del pregresso intervento. Nel contesto della cavità sellare, in sede laterale dx, presenza di un nucleo con elevata intensità (diam. 17 mm).

Età 16,6 aa. EO: altezza cm 161,0; peso kg 71,500. Stadio puberale P2G3. Testicoli: vol. 7 ml. Terapia: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 75 µg (1 cpr/dì), Cortone acetato 25 mg (¾ cpr + ¼ cpr/dì), Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/sett). L'inizio della terapia con HCG ha determinato un iniziale incremento del volume testicolare, dello stadio puberale e del testosterone totale.

L'età ossea (15,3 aa) è risultata ancora in ritardo rispetto all'età anagrafica (16,8).

Età 16,8 aa. Il giovane pz viene sottoposto al test GHRH+Arg: picco 2,4 ng/mL. Il test dimostra un deficit dell'ormone della crescita, verosimilmente preesistente all'intervento neurochirurgico come dimostrato dai bassi livelli di IGF-1 fin dal primo controllo.

Età 17 aa. EO: Stadio puberale P3G3. Testicoli: vol. 12 ml. Continua la terapia sostitutiva: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 75 µg (1 cpr/dì), Cortone acetato 25 mg (¼ cpr + ¼ cpr/dì),

Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/5gg) recGH 10,8mg/sett. In base ai dati del test e dell'IGF-1 il paziente ha iniziato la terapia con rec-hGH.

I dosaggi ormonali dimostrano un incremento del testosterone e più contenuto dell'inibina B. Lo spermogramma evidenzia criptozospermia, motilità nemaspermica assente e teratozospermia.

Per questo motivo al successivo controllo clinico all'età 17,3 aa. viene iniziata terapia anche con l'FSH. EO: altezza cm 167,7; peso kg 74,700. Adipo- e gineco-mastia bilaterale (diam. 2,5 cm). Stadio puberale (sec. Tanner) P4G4. Testicoli: vol. 14 ml. Riferita regolare attività masturbatoria. Terapia: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 75 µg (1 cpr/dì), Cortone acetato 25 mg (1/4 cpr/dì), Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/sett) Urofollitropina 75UI 1flx3/sett; recGH 7 mg/sett.

Età 17,8 aa. EO: altezza cm 172,1 (Fig. 1); peso kg 75,100. Adipo- e gineco-mastia bilaterale (diam. 2,5 cm). Stadio puberale (sec. Tanner) P4G4. Testicoli: vol. 18 ml. Riferita regolare attività masturbatoria. Terapia: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 75 µg (1 cpr/dì), Cortone acetato 25 mg (1/4 cpr/a giorni alterni x 20 poi scalare in altri 20 gg), Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/sett); Urofollitropina 75UI 1flx3/sett recGH 7 mg/sett. L'inizio della terapia sostitutiva con GH e della stimolazione gonadica ha determinato nel giovane paziente un incremento della velocità di crescita, della progressione maturativa genitale ed incremento della volumetria testicolare. Lo spermogramma ha dimostrato una normalizzazione della concentrazione e della motilità nemaspermica.

Età 18,6 aa. EO: altezza cm 175,1 (Fig. 1); peso kg 76,600. Stadio puberale (sec. Tanner) P5G5. Testicoli: vol. 18 ml. Riferita regolare attività masturbatoria. Terapia: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 75 µg (1 cpr/dì), sospende gonadotropina corionica di propria iniziativa; Urofollitropina 75UI 1flx3/sett recGH 7 mg/sett.

Il controllo dello spermogramma ha dimostrato parametri assolutamente normali. Mentre la sospensione dell'HCG ha favorito il drammatico decremento del testosterone.

La RMN encefalo conferma la presenza di tessuto patologico localizzato all'interno del cavo sellare, a prevalente estrinsecazione sopra-sellare per impegno della cisterna chiasmatica dove determina effetti compressivi sul peduncolo ipofisario.

Età 19,00 aa. EO: altezza cm 175,6; peso kg 80,800. Stadio puberale (sec. Tanner) P5G5. Testicoli: vol. 18 ml. Riferita regolare attività masturbatoria. Il paziente riferisce di non trovarsi bene con il testosterone. Terapia: Liotironina sodica 20 mg (½ cpr/dì), Levotiroxina 75 µg (1 cpr/dì), Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/5gg); Urofollitropina 75UI 1flx3/sett recGH 7 mg/sett.

17/09/13 Età 19,5 aa. EO: altezza cm 177,0; peso kg 83,000. Stadio puberale P5G5. Testicoli: vol. 18 ml. Riferita regolare attività masturbatoria. Terapia: Tiroide IBSA 33 (1 cpr/dì), Levotiroxina 100 µg (1 cpr/dì), Gonadotropina corionica 2000 UI (1 fl/5gg). Si passa al dosaggio della fase della *transition* recGH 0,5 mg/dì.

Età 19,9 aa. EO: altezza cm 177,1; peso kg 78,800. Stadio puberale (sec. Tanner) P5G5. Testicoli: vol. 18 ml. Terapia: Levotiroxina 100 µg (1 cpr/dì), Testoviron 250 mg (3/4 fl/28gg; recGH 0,5 mg/dì).

Il giovane paziente ha raggiunto una buona statura finale, nella parte alta del target familiare e completato normalmente lo sviluppo genitale con uno spermogramma sostanzialmente normale. Pertanto, abbiamo deciso di sospendere le gonadotropine iniziando la terapia sostitutiva con testosterone e passare al trattamento con GH ai dosaggi della transition.

I dosaggi ormonali ottenuti a seguito del nuovo schema terapeutico hanno dimostrato la normalizzazione dei livelli androgenici e dell'IGF-1. Sospendendo la stimolazione gonadica con l'FSH, la concentrazione nemaspermica ed, in parte, la motilità si sono ridotte, ma i parametri seminali del giovane paziente sono rimasti nell'ambito della normalità.

Purtroppo la RMN dell'encefalo e della regione ipotalamo-ipofisaria prima e dopo mezzo di contrasto ha dimostrato una lesione in sede intra- sopra- e para-sellare dx, in parte solida ed in parte cistica, con sollevamento del nervo ottico di destra e dislocazione posteriore del peduncolo ipofisario. L'esame computerizzato del campo visivo ha permesso di rilevare una quadrantopsia supero-temporale.

Pertanto, è stato eseguito un nuovo intervento chirurgico con approccio endoscopico endonasale transfenoidale per la rimozione di una lesione caratterizzata da una componente cistica contenente cristalli di colesterina ed una componente solida in parte calcifica, di colorito giallastro. Esame istologico ed immunohistochimico. **Recidiva di craniofaringioma intra- sopra- e para-sellare dx.**

Questo caso di **pubertà ritardata da ipogonadismo ipogonadotropo** per la presenza di un craniofaringioma in sede endo- ed epi-sellare, dimostra che anche se diagnosticato con almeno 2 anni di ritardo è stato possibile, con terapia neuro-chirurgica ed adeguata terapia sostitutiva ormonale successiva, ottenere il completamento dello sviluppo genitale, un'adeguata statura finale ed una normale spermatogenesi. Purtroppo però, con tale ritardo, non sempre si riesce ad ottenere un successo terapeutico completo.

Pertanto, a nostro avviso, è molto importante, in un ragazzo di 14 anni, che non abbia ancora iniziato la maturazione puberale, iniziare adeguato controllo clinico-auxologico e laboratoristico atto ad evidenziare eventuali problemi endocrini alla base del ritardo maturativo. Questo atteggiamento, a nostro avviso, può permettere un più tempestivo intervento terapeutico e comunque evitare uno stress psico-relazionale al giovane paziente.

