

# Caso Clinico: Sindrome di Noonan associata a Deficit di GH e Pubertà anticipata

## **Sintesi anamnestica**

Il paziente è giunto per la prima valutazione all'età di 6 aa. e 2712 su indicazione del medico curante per scarso accrescimento staturale ponderale. Dalla anamnesi familiare non sono emersi dati degni di nota. Il pz. è nato primogenito a termine da parto eutocico con peso e lunghezza neonatale nella norma per sesso ed età gestazionale. Nei primi sei mesi di vita emerge un ritardo dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio, con goffaggine generalizzata.

Si rinvia pertanto a controllo ambulatoriale dopo tre mesi.

Al controllo si conferma la scarsa crescita e si programma ricovero per accertamenti.

## **Dati auxologici alla prima osservazione**

H = cm.102(< 3 °C) ; P = kg.16 (3 °C) Circonferenza cranica = cm.45,5 (90-97 °C)

Età staturale = 4 aa. 2/12 ; Età ponderale = 3 aa. 10/12

Sviluppo pelo pubico e genitale corrispondente al 1° stadio secondo Tanner

Testicoli scrotali con volume di 2 ml

Target staturale genetico = cm.169 +/- 5,5 cm.

## **Dati auxologici dopo sei mesi**

H = cm.105(< 3 °C) ; P = kg.17 (3 °C) Circonferenza cranica = cm.46 (90-97 °C)

Età staturale = 4 aa. 7/12 ; Età ponderale = 4 aa. 4/12

Sviluppo pelo pubico e genitale corrispondente al 1° stadio secondo Tanner

Testicoli scrotali con volume di 2 ml

Rapporto SS/SI = <1,31

## **Esame obiettivo generale**

Nevi cutanei multipli e dismorfismi facciali: faces triangolare, ptosi palpebrale, macrosomia.

Soffio sistolico 2/ puntale.

## **Indagini di laboratorio**

Picco di GH pari a 2,7 ng/ml al test di stimolo alla clonidina.

Picco di GH pari a 3,1 ng/ml al test di stimolo alla arginina.

IGF-1 pari a 70 mU/ml(< alla norma)

Testosteronemia adeguato allo stadio di sviluppo puberale.

Esame genetico = Cariotipo normale. Mutazione del gene PTPN11 (12q24.1),

## **Indagini strumentali**

RMN encefalo con mdc: conformazione cranica di tipo macrodolicocefalico. Nulla a carico del tratto ipotalamo ipofisario.

Eco CG: lieve insufficienza aortica con lieve stenosi dell'istmo. Lieve insufficienza mitralica.

Rx carpo sin. : lieve ritardo di maturazione ossea con EO= 5 aa.

### **Consulenze specialistiche**

Visita Oculistica: fundus OO negativo. Ptosi palpebrale bilaterale con OS>OD

Visita Ortopedica: leggero dorso curvo. Diffusa ipotonia da ipotrofia muscolare.

Visita Cardiologica: soffio sistolico 1-2/6

Visita Neurologica: modesto impaccio nella coordinazione motoria fine.

Consulenza Psicologica: difficoltà di apprendimento in soggetto con ridotte prestazioni intellettive e immaturità comportamentale e affettivo relazionale. Si consiglia sostegno scolastico.

### **Conclusione diagnostica**

Sindrome di Noonan.

### **Terapia**

Si avvia il trattamento con ormone somatotropo alla dose di 0,030 mg/kg. al di.

### **Follow up**

Si programmano i controlli semestrali in coincidenza con la scadenza e il rinnovo del piano terapeutico; viene programmato il day hospital dopo un anno di terapia.

Ai vari controlli il pz. ha presentato un buon incremento staturale ponderale con + 8 cm/aa.

All'età di circa dieci anni in occasione di un controllo si registra un aumento di volume dei testicoli e dalle successive indagini effettuate si riscontra un incremento del testosterone gonadotropine dipendenti. L'età scheletrica era corrispondente alla anagrafica. Pertanto si è deciso di intraprendere anche la terapia con LHRH analogo al fine di bloccare la progressione della pubertà.

Dopo ulteriori sei mesi pur ottenendo un buon incremento staturale lo sviluppo puberale è risultato invariato.

All'età di 13 aa. e 6/12 raggiunta la statura di 148 cm. è stata sospesa la terapia con analogo e proseguita quella con ormone somatotropo fino alla età di 17 aa. con statura di 165,7 cm. e peso di kg.50.

La peluria pubica e lo sviluppo genitale erano allo stadio V secondo Tanner con testicoli di 20 ml.

La età ossea corrispondente alla età cronologica senza segni radiologici di osteopenia.

Nel considerare la statura sulle tavole di riferimento per sesso e per patologia abbiamo verificato che la altezza era compresa tra il 75 e il 90 °C.

Si programma test hGH Arginina + GREFER quale retesting asse GH/IGF1.

### **Discussione del caso**

La sindrome di Noonan è da ritenersi alla pari della Sindrome di Turner della femmina, anche se nel caso specifico si è dimostrato una ridotta secrezione di GH che probabilmente è alla base del buon risultato terapeutico. La terapia con analogo LHRH probabilmente poteva anche essere evitata ma la decisione di intraprendere tale percorso è stata condizionata dalle aspettative della famiglia alla luce del buon incremento staturale già verificato in corso di terapia con GH.