

## Facies acromegalica e bassa statura

Maria ha 52 anni e giunge in prima valutazione endocrinologica per bassa statura e pubarca anticipato.

Maria ha origini egiziane ed è nata a termine (PN 3800 g, LN 48 cm) da genitori provenienti dal medesimo piccolo paese. Alla ricostruzione anamnestica si evince politelia paterna e atelia del fratello maggiore, non endocrinopatie. Target staturale: 151 cm, -1.98 SDS.

In anamnesi si segnala unicamente ritardo di acquisizione delle tappe motorie.

All'esame obiettivo emergono tratti dismorfici con facies acromegalica, ipertelorismo, naso bulboso, labbro superiore a M, ipoplasia malare con mancata rappresentazione ubiquitaria del tessuto adiposo sottocutaneo, pseudoipertrofia muscolare, flebomegalia, scoliosi sinistro-convessa dorso-lombare, piede piatto con alluce valgo, tibia vara bilateralmente e clinodattilia del IV e V dito.

Alla valutazione auxologica l'altezza era pari a 99.7 cm (-2.18 SDS WHO) con un BMI di 12.9 kg/m<sup>2</sup> (-1.87 SDS WHO), B1/1PH2AH1, ipertricosi diffusa.

Agli esami LH < 0.3 mIU/L, FSH 0.4 mIU/L, E2 < 5 ng/L, Te tot < 0.025 mcg/L, IGF-I 100 ng/mL (55-190), DHEAS 96 mcg/L (28-852), androstenedione < 0.3 mcg/L (0.1-3), ACTH 21 ng/L, 17OHprogesterone 1.9 ng/mL, glicemia 90 mg/dL, insulina 29 mIU/L (2.6-25), HOMA-IR 6.44, AST 49 IU/L (<55), ALT 66 IU/L (<30), GGT 12 IU/L, colesterolo tot 195 mg/dL, HDL 31 mg/dL, TG 145 mg/dL, LDL 143 mg/dL, LDH 612 IU/L (120-300), CPK 2506 IU/L (38-200), leptina 0.2 mcg/L.

### Qual è l'ipotesi diagnostica più probabile?

1. deficit di 21 idrossilasi;
2. acro-gigantismo;
3. distrofia muscolare di Duchenne;
4. lipodistrofia congenita tipo IV.

La risposta esatta è la n4

Lipodistrofia congenita tipo IV

Perché?

l'ipotesi diagnostica di pubarca anticipato in deficit di 21idrossilasi late-onset si può escludere sulla base delle concentrazioni ematiche basali di androgeni e di 17OH progesterone (risposta 1 errata). Le concentrazioni di IGF-I nei limiti di norma, associate a bassa statura e mancata accelerazione della velocità di crescita, nonostante la facies acromegalica, consentono di escludere l'ipotesi di acro-gigantismo (risposta 2 errata).

Anche in presenza di aumentati valori di CPK e LDH, l'ipotesi di distrofia muscolare di Duchenne è altamente improbabile, trattandosi di una patologia genetica X-linked recessiva, che colpisce più

frequentemente il sesso maschile. Inoltre, tale patologia si caratterizza per interessamento dei muscoli volontari, inizialmente degli arti inferiori e superiori, in assenza di deplezione del tessuto adiposo sottocutaneo e di tratti dismorfici facciali (risposta 3 errata).

Le lipodistrofie rappresentano un gruppo eterogeneo di rare patologie caratterizzate da mancanza o disfunzione del tessuto adiposo bianco, che risulta alterato in termini quantitativi e di distribuzione. La lipodistrofia congenita o di Berardinelli-Seip (BSCL) è caratterizzata da lipoatrofia ad insorgenza a partire dai primi mesi di vita e facies acromegaloide. La completa lipoatrofia porta a valori indosabili di leptina ed al progressivo sviluppo di complicanze metaboliche (come dislipidemia, insulino-resistenza, epatosteatosi), che tuttavia potrebbero non essere ancora presenti in età evolutiva. In particolare, nella lipodistrofia tipo IV, alle complicanze metaboliche, si associano anche importanti alterazioni muscolari e cardiologiche direttamente correlate alla mutazione sottostante. La lipodistrofia congenita generalizzata di tipo IV è infatti associata a mutazione autosomica recessiva del gene PTRF, che codifica per proteine fondamentali per la formazione e la stabilità delle caveole. Le lipodistrofie rappresentano malattie rare e spesso sottodiagnosticate. La diagnosi precoce di forme congenite e generalizzate in età pediatrica risulta di cruciale importanza per poter instaurare un tempestivo trattamento sostitutivo con metreleptina ricombinante e garantire la corretta gestione delle comorbidità (spesso cardiologiche) associate, al fine di prevenire la comparsa di gravi complicanze metaboliche e favorire la crescita staturale.

### **Bibliografia di riferimento**

1. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019 Jan;42(1):61-73. doi: 10.1007/s40618-018-0887-z. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29704234; PMCID: PMC6304182.
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother KI, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4500-4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27710244; PMCID: PMC5155679.
3. Patni N, Hegele RA, Garg A. Caveolar dysfunction and lipodystrophies. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jan 28;186(3):C1-C4. doi: 10.1530/EJE-21-1243. PMID: 34935636; PMCID: PMC9285858.
4. Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsunashi S, Park YE, Nonaka I, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Sugano H, Nishino I. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2009 Sep;119(9):2623-33. doi: 10.1172/JCI38660. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19726876; PMCID: PMC2735915.

Giulia Rodari

SC di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

[giulia.rodari@policlinico.mi.it](mailto:giulia.rodari@policlinico.mi.it)