

Endocrinologia pediatrica

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Brunetto Boscherini, Salvatore Scommegna
Salvatore Di Maio, Claudio Giacomozzi
Annalisa Deodati, Daniela Galeazzi
Patrizia del Balzo, Stefania Pedicelli

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore - Tutti i diritti sono riservati, inclusi quelli relativi a TDM (text and data mining), al training dell'intelligenza artificiale e/o di tecnologie similari.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo, compreso l'uso per TDM, training dell'intelligenza artificiale e/o tecnologie similari, o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'Editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'Editore e dell'Autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, benché siano stati compiuti tutti gli sforzi necessari per pubblicare dati e informazioni affidabili, l'Editore non si assume alcuna responsabilità legale per eventuali errori od omissioni contenuti in questo volume. Né l'Editore né gli Autori o Collaboratori possono ritenersi responsabili per qualsiasi conseguenza e/o per qualsiasi lesione o danno a persone, animali o cose derivanti dall'applicazione delle informazioni contenute in quest'opera. L'Editore desidera precisare che qualsiasi opinione espressa in questo libro dai singoli Autori o Collaboratori è personale e non riflette necessariamente il punto di vista/l'opinione dell'Editore. Le informazioni o le indicazioni contenute in questo libro sono destinate all'uso da parte di professionisti del settore sanitario e/o scientifico e sono fornite esclusivamente come integrazione del giudizio del medico o di altri professionisti, della loro conoscenza dell'anamnesi del paziente, delle istruzioni del produttore e delle linee guida appropriate. Qualsiasi informazione o consiglio su dosaggi, procedure o diagnosi deve essere verificata in modo autonomo sotto stretta sorveglianza specialistica e attenendosi alle istruzioni per l'uso e alle controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi. Questo libro non indica se un particolare trattamento sia appropriato o adatto a un determinato individuo. In ultima istanza, è responsabilità esclusiva del professionista sanitario formulare il proprio giudizio professionale, in modo da consigliare e trattare i singoli pazienti in modo adeguato.

Il nome di società o prodotti commerciali può corrispondere a ragioni sociali, marchi o marchi registrati ed è utilizzato esclusivamente per l'identificazione da parte del lettore e per la spiegazione dei concetti e dei case studies senza alcun intento pubblicitario o di utilizzo in violazione alla normativa vigente.

ISBN 978-88-299-3562-8

Autori

Brunetto Boscherini

già Direttore della Clinica Pediatrica
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Salvatore Scommegna

Specialista in Pediatria
SC Pediatria
ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Salvatore Di Maio

Primario Ospedaliero Emerito
AORN Pediatrica "Santobono-Pausilipon"
Napoli

Claudio Giacomozzi

Direttore SC Pediatria
Ospedale Civile di Asola
ASST-Mantova

Annalisa Deodati

Ricercatore e Pediatra endocrinologo
UOC di Endocrinologia e Diabetologia
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma
Cattedra di Pediatria
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Daniela Galeazzi

Specialista in Endocrinologia, Ginecologia
ed ostetricia e Pediatria
già Responsabile SS.CC. Pediatria
USL Umbria 2
Ospedale di Narni e Ospedale di Spoleto

Patrizia del Balzo

Specialista in Endocrinologia e Pediatria
già Pediatra di Libera Scelta
ASL RM1, Roma

Stefania Pedicelli

Specialista in Pediatria
U.O.C. Endocrinologia e Diabetologia
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

Prefazione

La formulazione della diagnosi da parte del medico è il risultato di un complesso iter che inizia con l'osservazione del paziente, continua con l'ipotesi diagnostica, eventualmente avvalorata da esami di laboratorio o strumentali, e termina con la diagnosi differenziale che permette la diagnosi definitiva.

Sebbene la letteratura medica si sia ampiamente occupata delle prime due fasi del percorso, l'interesse per la diagnosi differenziale è stato in genere molto minore e comunque meno approfondito. Di conseguenza questo aspetto cruciale è in genere affidato alla discrezionalità del medico che procede in assenza di un conosciuto percorso che possa facilitare la formulazione della diagnosi definitiva.

L'intento del nostro libro è di indicare un iter diagnostico che contenga anche la diagnosi differenziale.

Dopo l'iniziale descrizione di una condizione patologica (sindrome o malattia) sono riassunte in uno schema le essenziali sue caratteristiche cliniche e di laboratorio che permettono un'ipotesi diagnostica e forniscono elementi utili per la diagnosi differenziale. Successivamente vengono considerate, a volte anche tramite l'ausilio di tabelle, quelle condizioni patologiche che hanno alcune identiche caratteristiche; se però altre caratteristiche risultano diverse, la condizione viene esclusa e di conseguenza confermata l'ipotesi iniziale. Per quanto siamo consapevoli di trovarci all'inizio di una nuova era che sarà dominata anche nel campo medico dalla "intelligenza artificiale", abbiamo proseguito con entusiasmo il nostro lavoro, convinti che l'iter proposto possa ancora fornire gli elementi essenziali per identificare la diagnosi definitiva.

Ringraziamenti

Desidero esprimere la mia gratitudine a Giuseppe Scirè, compagno di tante iniziative scientifiche e didattiche, per la generosa disponibilità nel fornirmi preziosi consigli per la stesura dei vari capitoli. La sua profonda conoscenza dell'endocrinologia pediatrica è stata fondamentale per la realizzazione di questo libro.

Ringrazio il Dott. Gabriele Mazzitelli che è stato di grande aiuto per quanto riguarda la ricerca bibliografica.

Brunetto Boscherini

Indice generale

1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL DEFICIT STATURALE 1

Claudio Giacomozzi

Deficit staturale di origine genetica ad esordio intrauterino nelle sindromi

malformative	1
Sindrome di Silver-Russell.....	2
Sindrome 3M.....	2
Sindrome di Cornelia de Lange.....	3
Nanismo primordiale osteodisplastico con microcefalia tipo II di Majewski (MOPD II = Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism type II)	4
Sindrome di Seckel.....	5
Sindrome di Bloom	5
Sindrome SHORT.....	6
Sindrome di Hallermann-Streiff.....	7

Deficit staturale ad esordio intrauterino associato solo a ipoplasia medio-facciale oppure a fenotipo cranio-facciale

Laron-simile	7
Mutazione ACAN nei bambini nati SGA con ipoplasia medio-facciale	10
Deficit congenito e isolato di GH da mutazione del gene GH1, tipo IA	10
Difetti della sintesi di IGF-1	10
Sindrome di Laron	10
Deficit di GH per mutazione dei geni GH1, GHRHR e BTK.....	11

Deficit staturale ad inizio intrauterino associato a fenotipo cranio-facciale non dismorfico

Difetti della sintesi di IGF-1 (mutazione del gene IGF-1).....	11
Mutazione del recettore per l'IGF-1	13
Mutazione del gene PAPP2 nei bambini nati SGA	14
Deficit di ALS nei bambini nati SGA.....	14

Deficit staturale nella sindrome di Laron.. 14

Sindrome di Laron (mutazione del recettore del GH)	14
--	----

Deficit staturale ad esordio postnatale associato a ipoplasia medio-facciale

oppure a fenotipo Laron-simile	17
Deficit congenito isolato di GH tipo IA....	17
Deficit congenito e isolato di GH tipo IB... 18	18
Deficit congenito e isolato di GH tipo II... 19	19
Deficit congenito e isolato di GH tipo III (agammaglobulinemia X-linked, deficit di GH).....	19
Deficit congenito e isolato di GH tipo IV... 20	20
Deficit congenito e isolato di GH tipo V.... 22	22
Deficit congenito e isolato di GH da mutazione gene GHRH.....	23
Mutazione del gene STAT5B.....	23

Ritardo staturale ad esordio postnatale associato a fenotipo cranio-facciale non

dismorfico	28
Deficit di ALS (unità acido-labile)	28
Deficit isolato e congenito di GH tipo II... 29	29
Deficit acquisito, isolato e idiopatico di GH	30
Mutazione del gene PAPP2	32
Bassa statura idiopatica	33
Deficit di GH secondario a patologie organiche acquisite (neoplasie, patologie infiltrative, forme iatrogene).....	36
Deficit ipofisari multipli di origine genetica.....	37

Deficit staturale ad esordio postnatale nelle sindromi malformative

39	Sindrome di Turner.....	39
	Sindrome di Noonan.....	39
	Sindrome di Leri-Weill.....	41
	Sindrome di Prader-Willi.....	42
	Sindrome Prader-Willi-like.....	43
	Sindrome di Williams	43
	Sindrome di Kabuki.....	44
	Displasia cleidocranica	45
	Sindrome trico-rino-falangea (I, II, III)....	46
	Delezione 2q37.3	47

Deficit staturale ad esordio postnatale nella mutazione del gene ACAN

54	
-----------	--

viii *Indice generale*

Mutazione del gene ACAN.....	54
Deficit staturale associato a obesità grave non endocrina	56
Sindrome di Alström.....	56
Deficit staturale associato ad aspetto disarmonico (alterato rapporto tronco/arti).....	58
Acondroplasia	58
Ipocondroplasia	61
Osteodistrofia ereditaria di Albright	62
Pseudoipoparatiroidismo tipo 1a	62
Displasia tanatofora	62
SADDAN	63
Picnodisostosi	63
Displasia spondilo-costale	64
Displasia spondilo-epifisaria congenita	65
Displasia spondilo-epifisaria tardiva	66
Displasia spondilo-periferica	66
Sindrome di Desbuquois.....	69
Displasia mesomelica di Langer.....	70
Cartilage-hair hypoplasia (displasia metafisaria tipo McKusic)	70
Bibliografia	72

2 **DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPERACCRESCIMENTO STATURALE** 83

Claudio Giacomozzi

Iperaccrescimento staturale ad esordio prenatale associato a fenotipo sindromico	83
Sindrome di Sotos (gigantismo cerebrale)	83
Sindrome di Weaver.....	84
Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel.....	85
Sindrome di Beckwith-Wiedemann.....	85
Sindrome di Marshall-Smith	86
Iperaccrescimento staturale nelle malattie endocrine.....	89
Pubertà precoce.....	90
Sindrome adrenogenitale congenita da deficit 21-idrossilasi, late-onset.....	90
Sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi non classica e di 11 β -idrossilasi	90
Adenomi ipofisari GH secernenti	91
Complesso Carney.....	92
Sindrome di McCune-Albright.....	92

Sindrome correlata a deficit di succinato deidrogenasi	92
Sindrome X-LAG	93
Deficienza familiare di glucocorticoidi (sindrome della resistenza all'ACTH).....	93
Resistenza familiare ai glucocorticoidi (resistenza al cortisolo o sindrome di Chrousos).....	94

Iperaccrescimento staturale associato ad obesità oppure a lipomatosi	94
Obesità esogena	94
Mutazione del recettore della melanocortina	94
Sindrome di Cloves	95

Iperaccrescimento staturale ad esordio postnatale associato ad aspetto disarmonico (arti lunghi rispetto al tronco)	95
Sindrome di Proteus.....	95
Sindrome di Marfan.....	96
Sindrome di Shprintzen-Goldberg (sindrome velo-cardio-facciale).....	98
Sindrome di Loeys-Dietz.....	98
Deficit di aromatasi nel maschio	99
Sindrome della resistenza agli estrogeni	99

Iperaccrescimento staturale associato a fenotipo variabile	102
Sindrome di Malan	102
Sindrome XYY	103
Neurofibromatosi tipo 1	104
Omocistinuria	104
Sindrome di Klinefelter	106
Lipodistrofia congenita generalizzata (sindrome di Berardinelli-Seip)	106
Bibliografia	106

3 **DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA PUBERTÀ PRECOCE ISOSESSUALE** 111

Annalisa Deodati, Daniela Galeazzi

Pubertà precoce centrale in soggetti apparentemente sani.....	111
Pubertà precoce centrale idiopatica in entrambi i sessi	112
Pubertà precoce centrale progressiva con dimostrata origine genetica	115
Pubertà precoce centrale idiopatica non progressiva.....	115

Amartoma ipotalamico associato a pubertà precoce centrale	116
Pubertà precoce centrale associata a pregresso trauma cranico	117
Interferenti endocrini	118
Pubertà precoce centrale nelle bambine con pregresso telarca prematuro idiopatico	118
Adenoma ipofisario gonadotropine secernente	119
Pubertà precoce centrale associata a mielomeningocele	119
Displasia setto-ottica (sindrome di de Morsier)	120
Amartoma ipotalamico associato ad epilessia gelastica	121
Tumori del Sistema Nervoso Centrale	121
Cisti aracnoidee	122
Pubertà precoce nella neurofibromatosi 1	122
Pubertà precoce centrale associata a pregresse irradiazioni del SNC	123
Esposizione prolungata agli ormoni sessuali	123
Pubertà precoce periferica isosessuale (incompleta, gonadotropino-indipendente, pseudopubertà precoce isosessuale)	124
Sindrome di McCune-Albright	124
Ipotiroidismo acquisito di lunga durata (sindrome di Van Wyk-Grumbach) in entrambi i sessi	127
Sindrome da eccesso di aromatasi in entrambi i sessi	129
Sindrome adrenogenitale non classica da deficit di 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi e di 11 β -idrossilasi nel maschio	130
Sindrome adrenogenitale da deficit di 21-idrossilasi nel maschio	131
Tumore virilizzante del surrene nel maschio, "forma classica"	132
Tumore virilizzante del surrene nel maschio, "forma atipica"	134
Tumore testicolare a cellule di Leydig	135
Tumori extratesticolari β -hCG secernenti nel maschio (TEhCG)	136
Testotossicosi (precocità sessuale familiare gonadotropino-indipendente)	138
Telarca prematuro idiopatico	139
Pubarca prematuro idiopatico	140
Bibliografia	141

4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA PUBERTÀ TARDA E GENITALI ESTERNI NON AMBIGUI 143

Salvatore Scommegna, Daniela Galeazzi

Ritardo costituzionale di crescita e pubertà 143

Ipogonadismo ipogonadotropinico isolato 145

Sindrome di Kallmann (ipogonadismo ipogonadotropinico congenito con anosmia)	145
Ipogonadismo ipogonadotropinico isolato senza anosmia (deficit congenito o funzionale di GnRH senza anosmia)	147
Resistenza al Gonadotropin Releasing Hormone (mutazione del GnRHR)	150
Deficit della subunità β dell'LH 46,XY (sindrome dell'eunuco fertile)	150
Deficit della subunità β dell'FSH	151
Displasia setto-ottica (sindrome di de Morsier)	151

Ipogonadismo ipergonadotropinico isolato 152

Mutazione del recettore di LH nella femmina 46,XX	152
Mutazione del recettore di FSH	153
Deficienza combinata di 17 α -idrossilasi/17-20 liasi (mutazione di CYP17A1) in entrambi i sessi	153
Disgenesia gonadica pura 46,XX	156
Sindrome dei testicoli evanescenti (anorchia bilaterale congenita, sindrome della regressione testicolare)	157
Sindrome del maschio XX, SRY positivo	159
DSD ovotesticolare, fenotipo maschile (ermafroditismo vero)	160
Sindrome dell'insensibilità completa agli androgeni (sindrome di Morris)	160
Disgenesia gonadica pura XY (sindrome di Swyer)	162
Ipoplasia/aplasia delle cellule di Leydig, fenotipo femminile	164
Disgenesia gonadica mista (mosaicismo 45,X/46,XY)	165
Sindrome di Klinefelter (47,XXY e varianti)	168
Sindrome di Turner (45,X0 e varianti)	170

Bibliografia 172

5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IRSUTISMO NON ASSOCIATO AD AMBIGUITÀ DEI GENITALI 177

Daniela Galeazzi

Irsutismo isolato	177
Irsutismo idiopatico (periferico).....	177

Irsutismo associato ad altri sintomi di iperandrogenismo e irregolarità mestruali..... 179

Sindrome adrenogenitale congenita (SAG) da difetto di 21-idrossilasi non classica nella femmina	179
SAG non classica da difetto di 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi tipo 2 nella femmina	183
Sindrome dell'ovaio policistico.....	185

Irsutismo associato a iperandrogenismo, ipertensione arteriosa..... 190

SAG da difetto di 11 β -idrossilasi non classica nella femmina.....	190
Sindrome della resistenza primaria generalizzata ai glucocorticoidi nella femmina (sindrome della resistenza al cortisolo, resistenza familiare ai glucocorticoidi, sindrome di Crousos)....	192

Irsutismo associato a iperandrogenismo, amenorrea secondaria e displasia scheletrica..... 193

Deficit di PAPSS2 (deficit di sulfotransferasi) nella femmina	193
Difetto di esoso-6-fosfatodeidrogenasi (o apparente deficit di cortisone reductasi) nella femmina	195

Irsutismo associato a iperprolattinemia, acromegalia, ipotiroidismo e malattia di Cushing nella femmina..... 198

Irsutismo associato ad altri sintomi di virilizzazione da decorso rapido e ingravescente, masse addominali..... 198

Neoplasie ovariche primitive funzionanti associate a produzione di ormoni androgeni	198
Tumore virilizzante del surrene (forma classica) nella femmina	200

Bibliografia	202
---------------------------	-----

6 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL PUBARCA PRECOCE 205

Daniela Galeazzi

Pubarca precoce idiopatico	205
Adrenarca prematura	206
Adrenarca "esagerato" (o atipico)	207
Pubarca precoce come prima manifestazione di malattie endocrine	208

Pubarca precoce come sintomo iniziale della Pubertà Precoce Centrale	208
Pubarca precoce come sintomo iniziale della sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 21-idrossilasi non classica (21OHDnc)	209
Pubarca precoce come sintomo iniziale della sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 3 β -idrossi steroidodeidrogenasi parziale o "non classica".....	209
Pubarca precoce come sintomo iniziale della sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 11 β -idrossilasi non classica (11OHDnc)	210
Pubarca precoce come sintomo iniziale dell'apparente deficit di cortisone reductasi	210
Pubarca precoce come sintomo iniziale nel deficit di PAPSS2 (o apparente carenza di DEA-sulfotransferasi)	210
Pubarca precoce come sintomo iniziale nella sindrome della resistenza familiare ai glucocorticoidi (resistenza al cortisolo).....	211
Pubarca precoce come sintomo iniziale della sindrome di Cushing	211
Pubarca precoce come sintomo iniziale di tumori secernenti androgeni	211
Pubarca precoce come sintomo di tumore virilizzante del surrene, forma atipica (TVS).....	211

Bibliografia	212
---------------------------	-----

7 INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA 215

Daniela Galeazzi

Insufficienza ovarica primaria dell'adolescente, 46,XX	215
---	-----

Bibliografia	218
---------------------------	-----

8 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL SANGUINAMENTO GENITALE NELLA BAMBINA PREPUBERE 219

Daniela Galeazzi

Sanguinamento genitale non associato ad evidenti sintomi puberali.....	219
Menarca precoce idiopatico.....	219
Assunzione accidentale di estrogeni.....	221
Sanguinamento vaginale da interferenti endocrini	221

Sanguinamenti con modificazioni della vagina rilevabili all'ispezione o alla vaginoscopia	222
Vulvovaginiti e dermatosi vulvari	222
Emangiomi della regione vulvo-vaginale e del clitoride	223
Emangiomi intravaginali e papilloma benigno mülleriano.....	223
Rabdomiosarcoma botriode maligno.....	223
Prolasso della mucosa uretrale	223
Abuso sessuale.....	224

Sanguinamento genitale con associati sintomi endocrini.....	224
Tumore dell'ovaio hCG secernente	224
Cisti ovarica estrogeno-secernente	225
Tumori ovarici estrogeno secernenti (TOE).....	227
Tumori delle vie genitali.....	229

Bibliografia	229
---------------------------	------------

9 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA GINECOMASTIA 231

Salvatore Scommegna, Salvatore Di Maio

Ginecomastia del neonato	232
Ginecomastia prepuberale idiopatica	232
Ginecomastia nel tumore del testicolo a cellule di Leydig	233
Ginecomastia nel tumore del testicolo a cellule di Sertoli	234
Ginecomastia da esposizione accidentale ad estrogeni.....	235
Ginecomastia nella sindrome da eccesso di aromatasi	236
Ginecomastia nel tumore del testicolo a cellule germinali hCG secernente.....	236

Ginecomastia nel tumore extratesticolare a cellule germinali hCG secernente.....	237
Ginecomastia puberale benigna idiopatica.....	239
Ginecomastia nell'ipogonadismo.....	239
Ginecomastia nell'ipertiroidismo	240
Ginecomastia nelle sindromi adreno-genitali late onset da deficit di 21-idrossilasi e di 11β-idrossilasi.....	240
Ginecomastia nel deficit di 17α-idrossilasi/17,20 liasi.....	240
Ginecomastia nel prolattinoma.....	240
Ginecomastia nel tumore femminilizzante del surrene	240
Ginecomastia nei disordini nutrizionali ...	242
Ginecomastia da esposizione a farmaci	242
Ginecomastia nelle malattie croniche.....	242
Carcinoma primitivo della ghiandola mammaria.....	242
Ginecomastia nelle metastasi di tumori extramammari.....	243
Bibliografia	243

10 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOCORTISOLISMO ISOLATO 247

Salvatore Di Maio, Salvatore Scommegna

Forme congenite di ipocortisolismo isolato	247
Deficienza isolata e congenita di ACTH ..	247
Sindrome della "non risposta all'ACTH" (deficienza familiare di glicocorticoidi) ...	249
Sindrome della tripla A (sindrome di Allgrove).....	251
Sindrome della resistenza al cortisolo (resistenza familiare ai glicocorticoidi o sindrome di Chrousos).....	252
Deficit isolato di ACTH da mutazione con perdita di funzione del gene della pro-opio-melanocortina	254
Mutazioni del gene della sfingosina-1-fosfato-liasi	254
Forme acquisite di ipocortisolismo isolato	258
Ipicortisolismo isolato nel neonato di madre trattata con cortisonici prima del parto	258

xii *Indice generale*

Trauma cranico	259
Terapia radiante del cervello e dell'area ipotalamo-ipofisaria	259
Deficit isolato di ACTH causato dagli inibitori del checkpoint immunitario	260
Sindrome da sospensione di cortisonici	260

Bibliografia 261

11 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA CRISI SURRENALICA NEL NEONATO 263

Salvatore Scommegna

Crisi surrenalica nel neonato con aspetto dei genitali in accordo con il sesso

cromosomico 263

Ipoaldosteronismo primitivo	264
Pseudoipoaldosteronismo tipo I	265
Emorragia bilaterale del surrene	266
Ipoplasia surrenale congenita (ISC) da mutazioni patogenetiche di NR5A1 (SF1) nella neonata 46,XX	266
Iperplasia surrenalica lipoidea congenita da anomalie del gene StAR e del gene CYP11A1, forma classica nella neonata 46,XX	267
Sindrome adreno-genitale (SAG) congenita da deficit di 21-idrossilasi, forma classica con perdita di sali nel neonato 46,XY ...	268
Sindrome adreno genitale (SAG) congenita da deficit di 11 β -idrossilasi, forma classica, nel neonato 46,XY	270
Ipoplasia surrenalica nei disordini complessi e multisistemici della crescita nella femmina 46,XX	271
Insufficienza surrenalica transitoria del prematuro	273
Mutazioni del gene della sfingosina-1-fosfato-liasi	273

Crisi surrenalica neonatale con genitali ambigui o in disaccordo con il sesso

cromosomico 273

Sindrome adreno genitale congenita, forma classica, con perdita di sali, da deficit di 21-idrossilasi nella neonata 46,XX	274
Sindrome adreno-genitale da deficit di 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi, forma classica con perdita di sali nella neonata 46,XX	276

Sindrome adreno-genitale da deficit di 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi, forma classica con perdita di sali, nel neonato 46,XY	277
Sindrome adreno genitale da deficit di 11 β -idrossilasi nella neonata 46,XX	277
Ipoplasia congenita surrenalica da anomalie del gene NROB1 (DAX-1) nel neonato 46,XY	279
Sindrome da delezione di geni contigui comprendente NROB1 nel neonato 46,XY	280
Mutazione di NR5A1 (SF1) nel neonato 46,XY	281
Ipoplasia surrenalica nei disordini complessi e multisistemici della crescita nel neonato 46,XY	282

Bibliografia 283

12 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA LIPODISTROFIA GENERALIZZATA 285

Claudio Giacomozzi, Salvatore Scommegna

Principali forme di lipodistrofia

generalizzata 285

Lipodistrofia generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip)	285
Sindrome diencefalica (lipodistrofia generalizzata da tumore diencefalico, sindrome di Russell)	286

Lipodistrofie generalizzate associate a

fenotipo dismorfico 289

Leprecaunismo (sindrome di Donohue) ...	289
Sindrome di Rabson-Mendenhall	290

Lipodistrofie generalizzate associate ad

aspetto senile 291

Progeria (sindrome di Hutchinson-Gilford)	291
Sindrome di Bloom	292
Sindrome di Rothmund-Thompson	292
Sindrome di Werner	293
Sindrome di Cockayne	294

Lipodistrofia nei bambini e adolescenti

affetti da HIV 297

Lipodistrofie generalizzate inizialmente

parziali 298

Sindrome di Lawrence	298
----------------------------	-----

Sindrome di Barraquer-Simons 298
**Lipodistrofia generalizzata secondaria
a malattie sistemiche..... 299**
Bibliografia 300

**13 DIAGNOSI DIFFERENZIALE
DELLA OBESITÀ GRAVE 303**

Salvatore Di Maio

Obesità comune grave 303
Obesità da pregresso trauma cranico..... 304
**Obesità da pregresso processo
infettivo 304**
**Obesità associata a sintomi neurologici
del SNC (craniofaringioma) 304**
Craniofaringioma..... 305
**Obesità associata a disfunzione ipotalamica
con esordio nei primi 2 anni di vita (obesità
monogeniche) 306**
Deficit di leptina 307
Deficit del recettore della leptina..... 310
Deficit di pro-opio-melanocortina
(MOMC)..... 310
Deficit del recettore della
melanocortina-4 312
Deficit della pro-proteina convertasi 1/3 .. 313
**Obesità grave, disfunzione ipotalamica,
ipoventilazione, disregolazione autonoma
(sindrome ROHHAD)..... 316**
**Obesità grave associata a sintomi di
origine endocrina 318**
Malattia di Cushing 318
Ipotiroidismo acquisito..... 318
Deficit di GH 319
Pseudoipotiroidismo tipo 1a 319
Obesità sindromiche 321
Sindrome di Prader-Willi..... 321
Sindrome di Alström..... 322
Sindrome di Bardet-Biedl..... 322
Sindrome di Cohen 323
Bibliografia 327

**14 AMBIGUITÀ DEI GENITALI
ESTERNI NEL NEONATO 331**

Salvatore Scommegna

Considerazioni sulla diagnostica 331
Cariotipo prenatale 331

Cariotipo postnatale..... 333
17 α -idrossiprogesterone 333
Sequenziamento genico 333
Metodiche genetiche di nuova
generazione 334

**Ambiguità dei genitali esterni associate
ad anomalie extragenitali 334**

Ambiguità dei genitali esterni con
anomalie renali 335
Ambiguità dei genitali esterni con
insufficienza surrenalica 338
Ambiguità dei genitali esterni con
displasia ossea..... 338
Ambiguità dei genitali esterni con
ritardo mentale 341
Ambiguità dei genitali esterni con
malformazioni multiple 341
Ambiguità dei genitali esterni con
altre specifiche anomalie 342
Ambiguità dei genitali esterni con anomalie
complesse degli organi adiacenti 344

**Ambiguità dei genitali esterni (AGE) con
virilizzazione materna in gravidanza 346**

Luteoma gravidico ed altre neoplasie
materne 348

**Discordanza fenotipo-cariotipo in epoca
prenatale 349**

Cariotipo 46,XY con genitali esterni
femminili 351
Cariotipo 46,XX con genitali esterni
maschili o ambigui..... 352
Anomalie dei cromosomi sessuali con
fenotipo variabile..... 353

Bibliografia 353

**15 AMBIGUITÀ DEI GENITALI
ESTERNI AD INSORGENZA
POSTNATALE 357**

Salvatore Scommegna

Anomalie dei cromosomi sessuali 358
Disgenesia gonadica mista..... 358
DSD ovotesticolare..... 358

Cariotipo 46,XY 359

Deficit di 5 α -reduttasi 359
Partial androgen insensitivity syndrome
(PAIS) 360
Deficit di 17 β -idrossisteroidodeidro-
genasi 360
Deficit di SF-1 (SF1) 362

xiv *Indice generale*

Sindrome adrenogenitale virilizzante
semplice da deficit di 21-idrossilasi,
cariotipo 46,XX 362
SAG da deficit di 11 β -idrossilasi 363
Tumori ovarici virilizzanti 364
Tumori surrenalici virilizzanti 365
Bibliografia 365

**16 DIAGNOSI DIFFERENZIALE
DEL RACHITISMO 367**

Stefania Pedicelli, Claudio Giacomozzi

**Rachitismo carenziale di vitamina D
(rachitismo nutrizionale)** 368
**Rachitismo da deficienza alimentare
di calcio** 372
**Rachitismo vitamina D-dipendente tipo 1a
(deficit di 1 α -idrossilasi renale, rachitismo
da pseudocarenza di vitamina D di
Prader)** 373
**Rachitismo vitamina D-dipendente tipo 1b
(deficit di 25-idrossilasi vitamina D)** 374
**Resistenza ereditaria alla vitamina D
(rachitismo vitamina D-dipendente tipo 2,
mutazione del gene CYP2R1, difetto dei
recettori dell'1,25-(OH)₂ vitamina D)** 376
**Rachitismo ipofosforemico X-linked
(mutazione inattivante del gene PHEX,
aumentata sintesi della proteina FGF23)** ..377
**Rachitismo ipofosforemico autosomico
dominante (mutazione gene FGF23,
aumento della proteina FGF23)** 380
**Rachitismo ipofosforemico autosomico
recessivo tipo 1 e 2 (tipo 1: gene DMP1,
tipo 2: gene ENPP1) da aumento serico
della proteina FGF23** 382
**Rachitismo ipofosforemico con
ipercalcemia (mutazione gene SLC34A3,
iperfosfatemia da deficit tubulare non
FGF23 mediata)** 383
Osteomalacia oncogenica ipofosforemica 384
Iposfosfatemia (ipofosfatemia primaria) 385
Pseudoipofosfatemia 388
Bibliografia 389

**17 DIAGNOSI DIFFERENZIALE
DELLA POLIURIA E
POLIDIPSIA**

391

Salvatore Scommegna

Polidipsia primaria psicogena 392
Diabete mellito scompensato 392
**Diabete insipido centrale (deficit di
arginina vasopressina)** 392
Diagnosi dell'origine centrale della
poliuria/polidipsia (deficit di AVP) 393
Dosaggio della coceptina 394
Diabete insipido centrale idiopatico 394
Diabete insipido familiare
neuro-ipofisario 395
Sindrome di Wolfram 398
Displasia setto-ottica (sindrome di
de Morsier) 398
Ipofisuitarismo congenito 399
Germinoma 400
Craniofaringioma 401
Istiocitosi a cellule di Langerhans 402
Ipfosite linfocitica autoimmune 403
Post-traumatico 404
Diabete insipido nefrogenico 407
Diabete insipido nefrogenico congenito 407
Diabete insipido nefrogenico da cause
acquisite 407
Cause rare di poliuria/polidipsia 407
Bibliografia 408

**18 DIAGNOSI DIFFERENZIALE
DEL MACRORCHIDISMO**

409

Patrizia del Balzo

**Macrorchidismo nella sindrome di
Van Wyk-Grumbach** 410
Macrorchidismo e adrenal rest 410
**Macrorchidismo e adenoma ipofisario
FSH secernente** 410
**Macrorchidismo nella sindrome di
McCune-Albright** 411
Macrorchidismo isolato e autonomo 411
**Macrorchidismo monolaterale benigno
dell'adolescente** 412

Tumori del testicolo..... 412
Sindrome dell’X fragile 412
Sindrome XYY (sindrome di Jacobs).... 413
Trisomia 20p 414
Sindrome di Atkin-Flaitz-Patil-Smith ... 414
Sindrome di Clark-Baraitser 414
Sindromi con ritardo mentale e macrorchidismo X-linked..... 414
Bibliografia 415

19 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE TIREOPATIE 417

Salvatore Di Maio

Falsi negativi allo screening neonatale per ipotiroidismo congenito 417
 Falsi negativi allo screening neonatale (dosaggio del solo TSH) 417
 Falsi negativi allo screening neonatale (dosaggio di FT4 e TSH) 419
Ipotiroidismo congenito transitorio..... 422
 Neonato da madre con malattia di Graves trattata con farmaci antitiroidei..... 423
 Neonato da madre con malattia di Graves non controllata 423
 Neonato da madre affetta da tireopatia autoimmune con Ab bloccanti 423
 Neonato da madre con carenza non endemica di iodio in gravidanza 424
 Neonato da madre con eccesso di iodio in gravidanza..... 424
 Neonato da madre con ipotiroidismo non compensato nel primo trimestre di gravidanza 425
 Emangioma del fegato (consumptive hypothyroidism)..... 425
 Ipertireotropinemia isolata, transitoria, idiopatica 426
 Ipotiroxinemia transitoria del prematuro..... 426
 Mutazioni monoalleliche dei geni DUOX2 e TPO 426
 Neonati gemelli, particolarmente se dello stesso sesso 427
 Ipotiroidismo congenito transitorio da cause non note (idiopatico)..... 427
Diagnosi differenziale del gozzo neonatale 427

Gozzo nel neonato eutiroideo 431
 Gozzo nel neonato ipotiroideo..... 431
 Gozzo associato a ipertiroidismo neonatale 437
Ipertiroidismo nel neonato e nel lattante.. 438
 Ipertiroidismo neonatale da madre con malattia di Graves..... 439
 Ipertiroidismo neonatale da madre con tiroidite cronica autoimmune..... 442
 Sindrome di McCune-Albright..... 442
 Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei..... 442
Ipertiroidismo nel bambino e nell’adolescente 443
 Malattia di Graves-Basedow 444
 Adenoma tireotossico 446
 Ipertiroidismo ereditario non autoimmune 446
 Gozzo multinodulare tossico 447
 Ipertiroidismo nella sindrome di McCune-Albright..... 447
 Ipertiroidismo iodio-indotto 448
 Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (forma ipofisaria)..... 449
 Adenoma ipofisario TSH-secerneente 450
 Tireotossicosi in corso di tiroidite cronica autoimmune (hashitossicosi) 450
 Tiroidite non autoimmune subacuta o granulomatosa (detta “De Quervain”)..... 451
 Assunzione factitia di farmaci o accidentale di ormoni tiroidei (tireotossicosi factitia)..... 452
 Secrezione ectopica di ormoni tiroidei..... 453
Gozzo nel bambino e nell’adolescente.... 453
 Gozzo associato a normale funzionalità tiroidea..... 453
 Gozzo associato a ipotiroidismo..... 457
Ipotiroidismo subclinico 462
 Carente introduzione alimentare di iodio 465
 Farmaci 465
 Malattia di lunga durata..... 465
 Obesità 466
 Sindrome di Williams 466
 Resistenza al TSH (mutazione del TSH-R) 466
 Mutazioni dei geni DUOX2 e della tireoglobulina..... 467
 Ipoplasia congenita della tiroide..... 467
 Pseudoipoparatiroidismo tipo 1 467

Tiroidite di Hashimoto in fase iniziale	467	FT4 basso e TSH non appropriatamente elevato.....	471
Ipotiroidismo subclinico idiopatico	468	Discrepanza tra i livelli delle forme libere, FT4 e FT3.....	471
Noduli tiroidei.....	468	Bibliografia	473
Fattori di rischio di noduli tiroidei.....	468		
Ectopia di tessuto timico nella tiroide ...	469		
Carcinoma tiroideo	470		
Profili funzionali tiroidei atipici.....	470	INDICE ANALITICO	481