

DALLA CLINICA ALLA GENETICA: RISOLUZIONE DI UN CASO DI OLIGOMENORREA E OBESITÀ SEVERA TRAMITE SEQUENZIAMENTO DELL'ESOMA (NGS) IN UN QUADRO FAMILIARE NON INFORMATIVO

Francesco Donno¹, Federica Bianco¹, Giuseppe Morrone¹, Roberta Schininà², Alessandra Ferlini², Stefania Bigoni², Maria Chiara Zatelli¹, Maria Rosaria Ambrosio¹

¹ Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

² U.O. di Genetica Medica, Dipartimento Materno-infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

CASO CLINICO

Donna di 21 anni. Giunge alla nostra osservazione per oligomenorrea in un quadro di obesità severa.

STORIA CLINICA

Terzogenita; nata pretermine da gravidanza normodecorsa mediante taglio cesareo
Macrocefalia
Ipotonia degli arti superiori
Ritardo psicomotorio (stazione seduta a 12 mesi, deambulazione autonoma a 3 anni, ritardo del linguaggio)
Seguita dall'età di 5 anni per disabilità intellettiva moderata-severa e ritardo dello sviluppo

Indagini genetiche precedenti risultate non conclusive

Menarca a 14 anni, successiva oligomenorrea fino all'amenorrea

Anamnesi familiare:

- Madre con obesità
- Due fratelli: un maschio con DMT1 e disgrafia e una femmina in buona salute
- Una cugina paterna con probabile paralisi cerebrale infantile

Terapia domiciliare: litio carbonato

REPERTI RADIOLOGICI

Ecografia addominale: idronefrosi dx di I grado, microcisti follicolari ovaio dx

RX mani: brachidattilia IV metacarpo bilateralmente

ESAME OBIETTIVO

Altezza 151 cm (< 3° p)
Peso 115 kg (> 97° p); BMI 50.4 Kg/m²
Circonferenza cranica 59.5 cm (> 95° p)
Facies rotondeggiante con fessure palpebrali upslanting
Zigomi prominenti, narici anteverse, mento sporgente
Voce a tonalità bassa
Apparente brachidattilia, saltuari movimenti stereotipati delle mani

ESAMI EMATOCHIMICI E TEST DINAMICI

TSH 6.85 µU/ml, FT4 6.7 pg/ml, ATG e ATPO positivi
LH 7.9 mU/ml, FSH 12.6 mU/ml, estradiolo 32 pg/ml
Livelli di cortisolo normosopprimibili dopo test di Nugent
All'OGTT: livelli di glicemia basale pari a 74 mg/dl, dopo 120' pari a 145 mg/dl; insulina basale 13.8 µU/ml con picco pari a 119.4 µU/ml
Emocromo ed elettroliti nei limiti; funzionalità renale ed epatica conservate
Nella norma gli altri parametri endocrini



Considerato il dato biochimico, trovava indicazione iniziare terapia con:

levotiroxina e metformina



Per il quadro di amenorrea configuratosi, veniva intrapresa terapia con:

etinilestradiolo/norelgestromina

In considerazione del fenotipo e del quadro clinico, abbiamo deciso di proseguire con:

Indagine GENETICA

Analisi dell'array-CGH



microdelezione interstiziale sul braccio corto di un cromosoma X di significato incerto

Analisi molecolare del pattern di inattivazione del cromosoma X



negativa

Analisi esomica mediante NGS dei geni associati al fenotipo clinico:

ha evidenziato la **variante probabilmente patogenetica c.328C>T p.(Arg110Cys) in eterozigosi nel gene PHIP**, non ereditata dalla madre.

L'impossibilità di eseguire la ricerca di tale variante nel padre non ha permesso di essere conclusivi circa l'ereditarietà di questa.

Tale esito ha consentito di porre diagnosi di **SINDROME DI CHUNG-JANSEN**, rara **condizione genetica autosomica dominante** causata da **mutazioni nel gene PHIP**, caratterizzata da **disabilità intellettiva**, **obesità ad esordio precoce**, **dismorfismi facciali** e **disturbi del neurosviluppo**.