

Un caso di amenorrea secondaria da Ipogonadismo Ipogonadotropo determinato da mutazione di CHD7

V Verdiani

SOD Endocrinologia, AOU Careggi, Firenze

Introduzione: mutazioni di CHD7, oltre ad associarsi alla Sindrome CHARGE, sono state riscontrate in numerosi casi di Sindrome di Kalmann (KS) e ipogonadismo ipogonadotropo isolato (IHH) che tipicamente si presentano clinicamente con mancata o alterata pubertà e/o criptorchidismo e micropene nei maschi. CHD7 codifica per un'elicasi ATP-dipendente, che entra in gioco nel processo di migrazione dei neuroni GnRH-secernenti. Sembrerebbe però avere un ruolo anche nella regolazione neuroendocrina della loro secrezione, come dimostrato dal fatto che mutazioni di CHD7 non si associano sempre ad anosmia, e dalla presenza in letteratura di un caso di IHH regredito dopo terapia, e quello di un uomo con forma late onset.

Presentazione del caso: Donna che giunge alla nostra osservazione all'età di 32 anni e riferisce che, dall'età di 27, ha amenorrea MAP negativa, insorta dopo un periodo stressante associato a rapido calo ponderale. Nonostante la normalizzazione del peso, i cicli non sono mai ricomparsi. Dopo un paio di anni, per il sospetto di PCOS derivato da segni ecografici di policistosi ovarica, è stata sottoposta a conizzazione ovarica e ovarian drilling bilaterale, con ripresa dei cicli solo per pochi mesi. Successiva amenorrea persistentemente MAP negativa.

In anamnesi: regolare sviluppo, menarca a 14 anni, cicli sempre regolari, non anosmia. Madre con menopausa a 52 anni. Obiettivamente non si evidenziavano segni di iperandrogenismo, BMI 23.9. Agli esami ematici evidenza di ipogonadismo ipogonadotropo; PRL, funzione tiroidea e restante funzione ipofisaria nella norma; RMN ipofisi negativa, buona risposta al GnRH test. Nonostante il sospetto di una forma di ipogonadismo secondario su base funzionale, data la giovane età, è stata richiesta un'indagine genetica. Tale indagine, eseguita tramite NGS, ha evidenziato: mutazione p.P2880L in eterozigosi a livello dell'esone 38 di CHD7, che può spiegare il quadro clinico essendo già stata associata ad ipogonadismo ipogonadotropo in un uomo con IHH e criptorchidismo; e altre due mutazioni di cui non è ancora stato accertato il ruolo patogenetico, p.G2813S in eterozigosi sul codone 38 del gene CHD7 e p.R248Q in eterozigosi sul codone 5 gene NSMF. Si conclude quindi per ipogonadismo ipogonadotropo da causa ipotalamica geneticamente determinato.

Conclusioni: Il caso presentato conferma l'opportunità di effettuare indagini genetiche anche nei casi che non presentano una clinica classica. La difficoltà e il ritardo nella diagnosi infatti sono legati al fatto che non ci sono casi in letteratura di amenorrea secondaria legato a tale mutazione. Le altre due mutazioni trovate potrebbero spiegare la peculiare presentazione clinica (quadro di amenorrea secondaria slatentizzato da perdita di peso), ma c'è anche da sottolineare come molte forme di amenorrea secondaria ipotalamica vengano trattate senza ricercare possibili mutazioni coinvolte. Ad ogni modo questo caso conferma che l'ipogonadismo ipogonadotropo correlato a mutazioni di CHD7 può presentarsi associato ad altre manifestazioni cliniche o come forma isolata, e con diversa età d'insorgenza. Il diverso fenotipo può essere spiegato dal tipo di mutazione, dall'associazione con altre mutazioni e da fattori ambientali che slatentizzano il difetto. Inoltre confermiamo che il ruolo di CHD7 non riguarda solo la migrazione dei neuroni GnRH ma anche la loro funzione; quindi una mutazione di tale gene dovrebbe essere ricercata nelle forme di IHH, anche late onset.