



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Un caso di amenorrea secondaria da ipogonadismo ipogonadotropo determinato da mutazione di CHD7

Dr.ssa V. Verdiani

Dr.ssa C. Sparano

Dr.ssa L. Petrone

Prof. M. Maggi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE





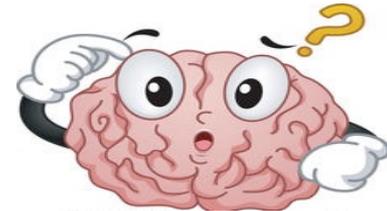
Roma, 8-11 novembre 2018

Il caso



ITALIAN CHAPTER

- Chiara, 27 anni in amenorrea da circa 1 anno, insorta dopo un periodo stressante associato a rapido calo ponderale (circa 5 kg in pochi mesi, BMI 20) poi recuperato
- In anamnesi:
 - figlia unica, nata da parto eutocico, madre menopausa a 52 anni
 - normale sviluppo puberale, menarca a 14 anni, cicli sempre regolari fino al 2011
 - non anosmia, non patologie degne di nota
- All'esame obiettivo:
 - BMI 23.9, PA 110/80, FC 72 R
 - no iperandrogenismo, no galattorrea, tiroide di dimensioni normali
- PRL e funzione tiroidea nella norma
- Eco TV: ovaie microfollicolari, rima endometriale 4 mm



Richiesti: MAP TEST + esami ormonali



Il caso



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

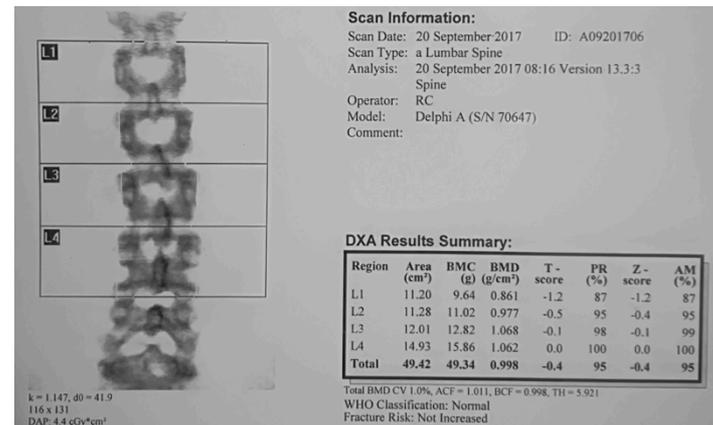
Torna dopo 5 anni (2017), ancora in amenorrea. Nel frattempo riferisce di aver effettuato in altra sede:

- nel marzo 2012 per il sospetto di PCOS: conizzazione ovarica e ovarian drilling bilaterale, con ripresa dei cicli solo per pochi mesi
- vari tentativi di induzione del ciclo con progestinici tutti senza successo
- GnRH test (2016): basale LH 0,7 U/L, FSH 5.1 con picco a 120 minuti LH 27.5 U/L, FSH 23.7
- RMN Ipofisi con mdc (2016): negativa
- EE dell' aprile 2016: **FSH < 0.3 mu/L, LH < 0,07 mU/L, 17bESTRADIOLO < 11.8 pg/ml**, AMH 1.7 ng/ml, TSH 1.32 mcU/ml, PRL 11,9-9.5 ng/ml; cortisolo 163 ng/ml, ACTH 11,1 pg/ml
- Eco addome (riferita) nella norma
- Esame obiettivo: ndn

→ Nuovi esami ematici: FSH 2,1 U/L, LH 0,3 U/L, IGF1 219 ng/ml (117-319), GH 2.53 mcg/l (0.05-4.5), PRL 154 ng/ml, PTH 2,9 pmol/L, calcemia 9,9 mg/dl, 25OHVITD 33,2 ng/ml, FAO 11,2 mcg/l, glicemia 84 mg/dl.

→ MOC F+L: osteopenia a livello lombare

→ Indagine genetica per ipo ipo (prof. Persani)





La genetica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Milano, 19-04-2018

ANALISI MOLECOLARE

Campione esaminato:	Sangue intero
Indicazione:	Ipogonadismo Ipogonadotropo
Tecniche:	<p>Analisi mediante sequenziamento di nuova generazione NGS (Illumina - Nextera Rapid Capture Enrichment kit) delle regioni codificanti e delle giunzioni introne/esone dei geni CHD7, DUSP6, FEZF1, FGF17, FGF8, FGFR1, FLRT3, GnRH1/2, GnRHR, HESX1, HS6ST1, IL17RD, ANOS1 (KAL1), KISS1, KISS1R, NSMF (NELF), PROKR2, PROKR2, SEMA3A, SEMA3E, SEMA7A, SOX2, SOX10, SPRY4, TAC3, TACR3, WDR11.</p> <p>L'analisi NGS mostra una copertura del 100% delle porzioni esaminate con un numero minimo di letture per ogni base non inferiore a 20.</p> <p>Sensibilità analitica: la tecnica non rivela mosaicismi inferiori al 10%, né delezioni/duplicazioni intrageniche di interi esoni</p> <p>Metodo di validazione: sequenziamento Sanger</p>

RISULTATI:

- p.P2880L in eterozigosi dell'esone 38 di CHD7
- p.G2813S in eterozigosi sull'esone 38 del gene CHD7
- p.R248Q in eterozigosi sull'esone 5 del gene NSMF

[*Am J Hum Genet. 2008, Kim HG et al*](#)

Non vengono riportate varianti con MAF >1% (Minor Allele Frequency), varianti classificate come polimorfismi o riportate come prive di rilevanza clinica ai fini diagnostici, varianti silenti e varianti introniche se non patogenetiche

Dr.ssa F. Guizzardi- Dr.ssa A. Di Blasio- istituto auxologico italiano

→ Ipogonadismo ipogonadotropo da causa ipotalamica geneticamente determinato, probabilmente slatentizzato dal calo ponderale



Ipogonadismo Ipogonadrotopo congenito



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Queste mutazioni spiegano il 35-40% dei

Gene	Description	Chromosome	Function	Phenotype
<i>KAL1</i>	Kallmann 1	chrXp22.31	Neurodevelopmental	KS
<i>NSMF</i>	NMDA receptor synaptonuclear signaling and neuronal migration factor	chr9q34.3	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	chr8p11.23	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>FGF8</i>	Fibroblast growth factor 8	chr10q24.32	Neurodevelopmental	KS, nIHH and AHH
<i>EGF17</i>	Fibroblast growth factor 17	chr8p21.3	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>IL17RD</i>	Interleukin 17 receptor D	chr3p14.3	Neurodevelopmental	KS
<i>DUSP6</i>	Dual specificity phosphate 6	chr12q21.33	Neurodevelopmental	KS
<i>SPRY4</i>	Sprouty drosophila homolog of 4	chr5q31.3	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>GLCE</i>	Glucuronic acid epierase	chr15q23	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>FLRT3</i>	Fibronectin like domain containing leucine rich transmembrane protein 3	chr20p12.1	Neurodevelopmental	KS and nIHH

<i>HS6ST1</i>	Heparin sulfate 6 O sulfutransferase	chr2q14.3	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>CHD7</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 7	chr8q12.2	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>WDR11</i>	WD Repeat-Containing protein 11	chr10q26.12	Neurodevelopmental	KS and nIHH
<i>SEIM3A</i>	Semenkin 3A	chr7q21.11	Neurodevelopmental	KS

<i>OTUD4</i>	OUT domain containing protein 4	chr4q31.21	Neurodevelopmental	nIHH and ataxia
<i>FEZF1</i>	fez family zinc finger protein 1	chr7q31.32	Neurodevelopmental	KS
<i>RNF216</i>	Ring finger protein 216	chr7p22.1	Neurodevelopmental	nIHH and ataxia
<i>POLR3A</i>	Polymerase III RNA subunit A	chr10q22.3	Neurodevelopmental	nIHH and ataxia
<i>POLR3B</i>	Polymerase III RNA subunit B	chr12q23.3	Neurodevelopmental	nIHH and ataxia
<i>PNPLA6</i>	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 6	chr19p13.2	Neurodevelopmental	nIHH and ataxia
<i>STUB1</i>	Stip1 homologous and U box containing protein 1	chr16p13.3	Neurodevelopmental	nIHH and ataxia
<i>DMXL2</i>	DMX like 2	chr15q21.2	Neuroendocrine	nIHH and polyendocrin3-polyneuropathy syndrome
<i>GNRH1</i>	GnRH 1	chr8p21.2	Neuroendocrine	nIHH
<i>GNRHR</i>	GnRH Receptor	chr4q13.2	Neuroendocrine	nIHH and AHH
<i>KISS1</i>	Kisspeptin 1	chr1q32.1	Neuroendocrine	nIHH
<i>KISS1R</i>	Kisspeptin 1 receptor	chr19p13.3	Neuroendocrine	nIHH
<i>TAC3</i>	Tachykinin 3	chr12q13.3	Neuroendocrine	nIHH
<i>TACR3</i>	Tachykinin receptor 3	chr4q24	Neuroendocrine	nIHH
<i>LEP</i>	Leptin	chr7q32.1	Neuroendocrine	nIHH and obesity
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	chr1p31.3	Neuroendocrine	nIHH and obesity
<i>NR0B1</i>	Nuclear receptor subfamily 0, group B, member 1	chrXp21.2	Neuroendocrine	nIHH

Maria I. Stamou and Neoklis A. Georgopoulos; Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism- [Metabolism. 2018](#)

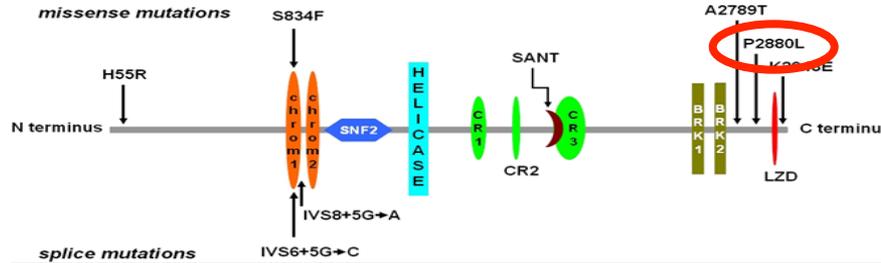


CHD7



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Reproductive endocrine phenotypes relating to CHD7 mutations in humans

[Ravikumar Balasubramanian](#); [William F. Crowley Jr.](#)

- Elicasi ATP-dipendente: migrazione dei neuroni GnRH-secernenti ma anche nella regolazione neuroendocrina della loro secrezione
- Mutazioni di CHD7: Sindrome di CHARGE, Sindrome di Kallmann (KS) e ipogonadismo ipogonadotropo isolato congenito (nIHH).

Sindrome di CHARGE:

- coloboma oculare
- anomalie cardiache
- atresia delle coane
- ritardo di crescita/ difetto dei genitali
- malformazioni renali
- sordità, anomalità auricolari



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Diagnosi differenziale di amenorrea secondaria sempre insidiosa
- Mutazioni di CHD7: ipo ipo associato ad altre manifestazioni o come forma isolata con diversa età d'insorgenza
- Diverso fenotipo: tipo di mutazione, associazione con altre mutazioni, fattori ambientali
- CHD7: migrazione dei neuroni GnRH, funzione neuroendocrina
- Ricercata anche nelle forme adult onset HHI

In generale le forme geneticamente determinate possono presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni e probabilmente sono molto più comuni di quanto non siamo abituati a pensare

GRAZIE PER L'ATTENZIONE