

"L'IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO CONGENITO: UNA MALATTIA RARA ED INTRIGANTE CON RISVOLTI CLINICI SULLO SVILUPPO PUBERALE E SULLA FERTILITA' DEI SOGGETTI AFFETTI"

M. Bonomi^{1,2}, B. Cangiano^{1,2}, G. Goggi^{1,2}, S. Federici^{1,2}, V. Vezzoli², P. Duminuco², L. Persani^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

² IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento Endocrino-Metabolico e Lab di Ricerche Endocrino-Metaboliche

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism, CHH) è una malattia rara ed eterogenea, caratterizzata da pubertà assente/ritardata e da infertilità. Causa della malattia è la mancata attivazione dei fisiologici meccanismi che regolano la maturazione, l'attivazione e la stimolazione di testicolo e ovaio e che partono a livello del sistema nervoso centrale in sede ipotalamica. Nell'ipotalamo sono presenti dei neuroni che producono un ormone di stimolo chiamato GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine (Gonadotropin Releasing Hormone), che stimola un altro importante organo endocrino, l'ipofisi, a produrre le gonadotropine, LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolo-stimolante). Tali ormoni stimolano a loro volta testicolo e ovaio a produrre: (i) gli ormoni sessuali (testosterone nel maschio e estradiolo nella femmina) che sono essenziali perché lo sviluppo puberale avvenga regolarmente; (ii) la produzione di ovociti e spermatozoi, fondamentali per la fertilità. Caratteristicamente il CHH può associarsi anche ad altre manifestazioni cliniche di tipo non strettamente riproduttivo. Circa la metà di questi soggetti può infatti presentare un difetto dell'olfatto, e, in questo caso, CHH prende il nome di Sindrome di Kallmann. Oltre al difetto olfattivo possono essere variabilmente presenti anche difetti quali quelli visivi (daltonismo), uditivi (sordità neurosensoriale) e altre malformazioni come il mancato sviluppo di un rene, oppure malformazioni delle dita della mano, facciali, dentali. Sebbene CHH sia considerata una malattia rara, la sua reale prevalenza non è nota. I maschi risultano 3-4 volte più affetti delle femmine e presentano una prevalenza stimata di 1:4500-15000. La malattia può ricorrere all'interno delle famiglie affette ma può colpire anche soggetti che non presentano familiarità. I meccanismi che portano alla mancata attivazione dei neuroni GnRH secernenti, o al loro esaurimento funzionale, non sono ad oggi pienamente compresi. Appare chiaro che alla base del difetto ci sia una forte componente genetica, relativa ai geni che sono coinvolti nello sviluppo, maturazione e attivazione dei neuroni GnRH secernenti. Ad oggi si conoscono circa 60 geni candidati che possono portare a CHH. Ciò nonostante, solo la metà circa dei pazienti analizzati rivela una alterazione a carico di questi geni a suggerire una nostra conoscenza ancora incompleta. Da alcuni anni il nostro centro coordina un gruppo nazionale dedicato a questa patologia (gruppo NICE) che ha permesso di raccogliere la più ampia casistica mondiale ad oggi descritta di CHH. Alcune nostre recenti pubblicazioni hanno descritto le caratteristiche cliniche e genetiche di questi pazienti, ponendo le basi per la creazione di un registro nazionale di malattia, ora in fase di attuazione con il Centro di Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. D'altro canto, abbiamo anche potuto applicare le nuove tecnologie di indagine genetica (Next Generation Sequencing) che ci hanno permesso di identificare nuovi geni candidati, il cui reale coinvolgimento è stato studiato e validato mediante studi *In vitro*, utilizzando modelli cellulari, e *in vivo*, utilizzando il modello animale del pesce zebra (zebrafish). Questi studi, in parte pubblicati e in parte

ancora in corso, sono molto importanti per una maggiore comprensione delle cause di malattia, per un efficiente counselling familiare e per poter arrivare ad una diagnosi sempre più precisa e precoce. Infine, la possibilità di seguire un ampio numero di pazienti ci ha anche permesso di affinare approcci terapeutici alternativi, ad esempio per indurre lo sviluppo puberale. Dati relativi ad un nostro studio sono ora oggetto di presentazione a congressi nazionali ed internazionali e saranno a breve pubblicati su riviste di settore.