

SINTESI

Premessa. I Disordini della Differenziazione Sessuale (DSD) sono un insieme di condizioni congenite nelle quali lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o anatomico risulta atipico rispetto agli usuali processi embrionali. La nascita di un bambino con DSD, oltre a rappresentare un'emergenza medica in alcune situazioni, richiede strategie di gestione a lungo termine, coinvolgenti molte figure professionali le quali devono avere la capacità di lavorare insieme alla famiglia per risolvere le problematiche specifiche per le varie età. Tra i vari DSD, la Sindrome da Insensibilità Completa agli Androgeni rappresenta probabilmente la causa più frequente tra quelli con cariotipo 46, XY e fenotipo femminile.

Scopo della tesi. Analizzare l'assetto genetico in rapporto alle mutazioni del gene AR, la provenienza geografica, il motivo di presentazione clinica, lo stato minerale osseo, lo status dell'asse riproduttivo compresa l'eventuale esecuzione di un intervento di rimozione delle gonadi, la gestione terapeutica in un gruppo di persone con Sindrome da Insensibilità Completa agli Androgeni (CAIS), seguite presso l'UO Pediatria Universitaria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) negli anni 2000-2015.

Pazienti e metodi. In questa tesi è stato condotto uno studio retrospettivo monocentrico, includendo unicamente pazienti con DSD e cariotipo 46,XY e poi focalizzandosi su quelli con diagnosi di CAIS.

Risultati. La diagnosi di CAIS è stata formulata in 51 pazienti. L'età media alla prima presentazione clinica è risultata di $12,7 \pm 7,1$ anni, mentre l'età media alla diagnosi genetica era di $23,4 \pm 14,0$ anni (ritardo di diagnosi molecolare di $11,2 \pm 11,7$ anni). Sono state individuate 51 mutazioni del gene AR, localizzate su tutti gli 8 esoni che lo compongono e

sugli introni 1,4 e 6. Tra esse il 39,22% risultano essere sostituzioni aminoacidiche; 33,33% mutazioni che portano alla formazione di un codone di stop; 13,73% delezioni; il 1,96% mutazioni non-senso e l'11,76% mutazioni determinano lo splicing di introni.

Il 43,14% (22/51) delle mutazioni è risultata già descritta in letteratura e riportata nel database internazionale della McGill University, mentre il 56,86% (29/51) de novo. Nella presente serie di pazienti, erano presenti 8 coppie di sorelle. E' stato possibile rilevare maggiore provenienza dalla regione Lombardia (n=9).

L'amenorrea primaria è risultata la principale causa di consultazione (n = 34; 66,6%), seguita dall'ernia inguinale bilaterale (n = 11; 21,6%); infine, una diagnosi prenatale è avvenuta nel 5.9% per mismatch tra fenotipo femminile e cariotipo maschile. Per quanto concerne lo stato minerale osseo, 10/51 persone presentavano osteopenia e 10/51 osteoporosi. La maggior parte (n = 36) delle pazienti è stata sottoposta a rimozione delle gonadi all'età media di 15,7 ± 10,8 anni; 30 pazienti (70,6%) sono state sottoposte a intervento chirurgico prima della diagnosi definitiva. Dal punto di vista ormonale, le donne postpuberi con gonadi rimosse presentavano uno stato di "ipogonadismo ipergonadotropo". La maggioranza di esse era in terapia ormonale sostitutiva con varie formulazioni di estrogeni; due donne erano in terapia con testosterone.

Conclusioni. La valutazione genetica di questo ampio gruppo di donne con CAIS ha messo in evidenza la rilevante variabilità di mutazioni del gene AR, molte delle quali non ancora descritte in letteratura, suggerendo una certa diversità nella popolazione italiana. La corretta diagnosi molecolare rappresenta un "key point" per una migliore gestione di tale patologia. Un'accurata valutazione clinica, anamnestica e endocrinologica seguite da una diagnosi molecolare dovrebbero infatti guidare l'iter diagnostico, e il "management" compreso l'eventuale intervento di gonadectomia, in modi e tempi che rispettino anche le decisioni della persona interessata in centri specialistici ai fini di fornire diagnosi precoci che

consentano di migliorare i risultati a lungo termine e di promuovere il migliore stato possibile di salute psico-sociale in età adulta.

Questa tesi inoltre conferma che:

- i motivi più frequenti di presentazione clinica sono l'amenorrea primaria in adolescenza e l'ernia inguinale in età prepubere;
- la gonadectomia rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi/osteopenia;
- una buona compliance alla HRT sembra migliorare la salute ossea;
- le donne che conservano le proprie gonadi hanno un BMD significativamente migliore.