

Mutations in the human ROBO1 gene in pituitary stalk interruption syndrome

Bashamboo A, Bignon-Topalovic, J, Moussi N, McElreavey K, Brauner R

J Clin Endocrinol Metab. 2017 Apr 11. doi: 10.1210/jc.2016-1095

RIASSUNTO

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is characterized by a thin or absent pituitary stalk usually in association with an ectopic posterior pituitary and hypoplasia/aplasia of the anterior pituitary. Associated phenotypes include varied ocular anomalies, hypoglycemia, micropenis/cryptorchidism, growth failure or combined pituitary hormone deficiencies. Although genetic causes have been identified, they explain only around 5% of PSIS cases. To identify genetic causes of PSIS by exome sequencing, exon enrichment was performed using Agilent SureSelect Human All Exon V4. Paired-end sequencing was performed on the Illumina HiSeq2000 platform with an average sequencing coverage of x50. Patients with unexplained PSIS were included in the study. In 5 cases of unexplained PSIS including two familial cases, we identified novel heterozygous frameshift, nonsense and missense mutations in the ROBO1 gene (p.Ala977Glnfs*40, two affected sibs; p.Tyr1114Ter, sporadic case and p.Cys240Ser affected child and paternal aunt) that controls embryonic axon guidance and branching in the nervous system. Interestingly, 4 of the 5 cases of PSIS also presented with ocular anomalies including hypermetropia with strabismus as well as ptosis. These data suggest that mutations in ROBO1 contribute to PSIS and associated ocular anomalies.

COMMENTO

La sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (Pituitary Stalk Interruption Syndrome: PSIS) è caratterizzata anatomicamente dalla presenza di un peduncolo filiforme o assente cui si associa abitualmente un'ipofisi ipoplasica od aplasica ed ectopia dell'ipofisi posteriore. Fenotipicamente il soggetto affetto presenta varie alterazioni oculari e disordini endocrini clinico-funzionali secondari alla deficitaria secrezione delle tropine ipofisarie. La PSIS può presentarsi isolata (forma non sindromica) o associata a malformazioni extra-ipofisarie (forma sindromica). Purtroppo alla nascita e nella prima infanzia molte volte la patologia viene ignorata perché non considerata nei criteri di diagnostica differenziale. I soggetti affetti in età neonatale a volte necessitano di ricovero per episodi ipoglicemici gravi, mentre durante l'adolescenza vengono presi in carico in strutture pediatriche auxologiche per difetto di crescita. La particolare caratteristica della sindrome è costituita dal fatto che le alterazioni ormonali e radiologiche, già gravi in età pediatrica, presentano un progressivo peggioramento in età prepuberale e puberale che può complicarsi talora con quadri gravi di iposurrenalismo secondario ed ipogonadismo ipogonadotropo. Ciò suggerisce la necessità di una diagnosi precoce, che sarà favorita dalla tempestiva esecuzione di una RMN encefalica in caso di sospetto e di un attento follow-up nei pazienti correttamente diagnosticati.

In letteratura sono state descritte diverse alterazioni genotipiche in tali pazienti e gli stessi Autori hanno descritto in passato un caso di mutazione nonsense dell'Hedgehog Receptor CDON. La mutazione descritta nel presente lavoro sembra essere particolarmente importante, perché riguarda il gene ROBO1, un gene che ha un importante e particolare ruolo nel controllo embrionario assonale e della ramificazione nel sistema nervoso. Pertanto, la sua mutazione potrebbe giocare un importante ruolo eziopatogenetico nella forma sindromica di PSIS, in quanto

possibile responsabile sia delle alterazioni anatomiche ipofisarie che delle malformazioni fenotipiche.

Giuseppe Bellastella

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche,

Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento

U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Piazza L. Miraglia 2

80138, Napoli

giuseppe.bellastella@unicampania.it