

**I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI**

**PTEN, UN'INCREDIBILE VARIABILITÀ DI ESPRESSIONE**

Maria Chiara Pellegrin<sup>1</sup>, Milena Mariani<sup>2</sup>, Silvia Maitz<sup>2</sup>, Francesca Bertola<sup>3</sup>, Angelo Selicorni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste*

<sup>2</sup>*UOS di Genetica Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza*

<sup>3</sup>*Consorzio di Biologia Molecolare, Monza*

**Indirizzo per corrispondenza:** [pellegrin@gmail.com](mailto:pellegrin@gmail.com)

Bruno presenta un quadro sindromico non del tutto compreso. La storia di iper-accrecimento corporeo associato a ritardo intellettivo lieve-moderato (QI 54) e a dismorfismi, come prognatismo e palato ogivale, ha fatto pensare a una sindrome di Sotos. L'analisi del gene NSD1 ha dato però esito negativo. Poiché *array*-CGH e analisi del locus FRAXA sono risultati nella norma, Bruno riceve diagnosi clinica di sindrome di Sotos ed esegue un follow-up annuale. Tutto cambia all'età di 18 anni, quando viene valorizzato, alla luce delle recenti ricerche genetiche, un elemento clinico cruciale: la macrocrania. Nell'iper-accrecimento è stata infatti la circonferenza cranica a mantenersi sempre al di sopra del 97° percentile (con peso tra 90-97° percentile e altezza tra 50-75° percentile) e a stabilirsi su un valore definitivo di ben 63 cm.

Dopo pochi mesi arriva conferma che l'ipotesi è giusta: è presente in eterozigosi una mutazione patogenetica nel gene PTEN, regolatore della soppressione tumorale. La diagnosi rientra nelle PHTS (sindromi da tumori amartomatosi causati da PTEN) e in particolare nello spettro *macrocefalia-amartoma syndrome* in cui sono comprese le sindromi di Cowden e di Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Tali condizioni si caratterizzano per macrocefalia, lesioni mucocutanee (tricolemmomi, cheratosi acrali/plantari, papule papillomatose, macchie melanotiche genitali) e predisposizione a neoplasie maligne a carico di sistema nervoso,

mammella, tiroide ed endometrio. Costituiscono invece criteri minori il ritardo mentale (QI <75), lesioni benigne della tiroide (quali adenoma e gozzo multinodulare), polipi amartomatosi del tratto gastrointestinale, lipomi e fibromi, malattia fibrocistica della mammella, tumori o malformazioni del tratto genitourinario. Alla diagnosi Bruno risulta asintomatico e non presenta lesioni mucocutanee, alterazioni tiroidee o disturbi gastro-intestinali. Sangue occulto fecale, esame urine, eco addome ed eco tiroide risultano nella norma.

Il problema è che l'ereditarietà delle PHTS è autosomica dominante (nel 10-50% dei casi un genitore è affetto) e che nella famiglia di Bruno il fratello maggiore, la madre e la nonna materna si scoprono portatori della medesima mutazione. La diagnosi fatta a Bruno implica l'estensione dello screening tumorale anche ai suoi familiari, apparentemente asintomatici e privi di macrocrania.

Il quadro interpretativo è quindi molto complesso; ammesso che la mutazione sia patogenetica (si associa con certezza a tumori della mammella), è incredibile pensare che la stessa possa manifestarsi in un membro della famiglia come disabilità intellettiva e macrocrania e negli altri in totale assenza di queste due manifestazioni. Basterebbe comunque il riscontro di una alterazione allo *screening* tumorale in uno di loro per valorizzare enormemente il dato molecolare.