

Obesità e comorbidità metaboliche come nuove caratteristiche cliniche nella Sindrome da microdelezione 3q27.3 che coinvolge il gene ADIPOQ: un caso di studio

Davide De Brasi¹, Roberto Novizio², Livia Barba¹, Elisabetta Scarano¹, Luisa Lener², Domenico Serino¹, Vincenzo Novizio¹, Francesco Scavuzzo¹

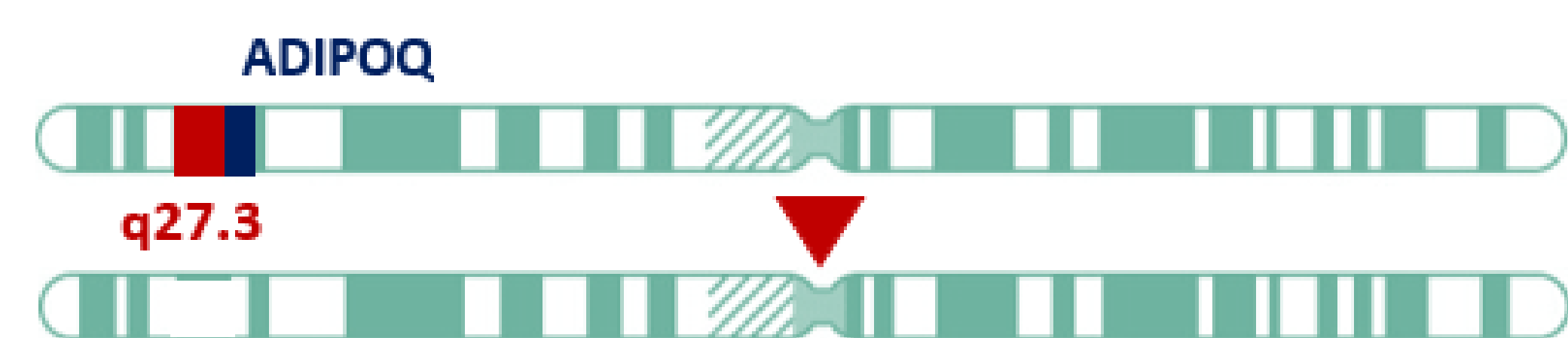
1- Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", UO Endocrinologia, Napoli; 2- UO Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

Introduzione

- L'Adiponectina (ApN), proteina di 244 aminoacidi sintetizzata dal tessuto adiposo e codificata dal gene ADIPOQ localizzato sul cromosoma 3q27, è l'adipochina più abbondantemente rilasciata in circolo dal tessuto adiposo.
- A differenza delle altre adipochine, i livelli sierici di ApN mostrano una correlazione inversa con la quota di tessuto adiposo. Ridotti livelli di ApN sembrano dunque giocare un ruolo centrale nell'obesità, nel sovrappeso e nelle comorbidità metaboliche.
- Studi su topi ApN-knockout hanno dimostrato che la sua assenza favorisce lo sviluppo di insulino-resistenza e ad un aumento della gluconeogenesi. Inoltre, questi topi mostrano una maggiore propensione all'intolleranza al glucosio. Questi effetti possono essere invertiti somministrando ApN ricombinante. Altri studi hanno inoltre dimostrato che i recettori per l'ApN sono presenti anche nelle cellule dell'ippocampo, ed una carenza favorisce deficit di memoria e cognitivi con ridotta plasticità sinaptica e ad alterata trasmissione glutammatergica. Alcuni ricercatori hanno infine dimostrato una correlazione tra la riduzione dei livelli plasmatici di ApN e la precocità di insorgenza e progressione di alcuni tipi di cancro.
- L'Adiponectina nell'uomo:
 - Promuove la differenziazione degli adipociti, aumentando le capacità di storage del tessuto adiposo sottocutaneo e quindi evitando l'accumulo del grasso viscerale.
 - Stimola la beta-ossidazione degli acidi grassi nel muscolo scheletrico, aumentando quindi il loro uptake e metabolismo
 - Inibisce la gluconeogenesi a livello epatico
 - Diminuisce i livelli intracellulari di ceramidi, implicati nello sviluppo di insulinoresistenza, aterosclerosi e infiammazione
- Pochi casi di sindromi autosomiche dominanti da microdelezione 3q27 sono descritti in letteratura, e, quelli descritti, non coinvolgono il gene ADIPOQ. Queste sindromi si caratterizzano in larga parte per:
 - Ritardo di crescita intrauterina
 - Habitus marfanoide
 - Dismorfismi cranio-facciali
 - Disabilità intellettiva
 - Psicosi e alterazioni dell'umore
- Presentiamo il caso di una famiglia affetta da una microdelezione 3q27.3 coinvolgente anche il gene ADIPOQ, e che si manifesta oltre che con le caratteristiche sopra-descritte anche con un quadro di obesità e comorbidità metaboliche.

Il Caso Studio

- Un individuo caucasico di sesso maschile di 21 anni che presentava disturbo della personalità schizoide, ritardo mentale, macrocefalia e ispessimento delle ossa della teca cranica, con padre e sorella con il medesimo quadro clinico, è stato sottoposto ad esame genetico con metodica Array-CGH.
- L'analisi ha rivelato una delezione di 1.43-Mb sul braccio lungo del cromosoma 3 (3q27.3), che includeva il gene ADIPOQ, insieme ad altri due geni OMIM (KNG1 e BCL6). L'analisi è stata quindi estesa ai genitori del paziente, confermando l'origine paterna del riarrangiamento. La stessa microdelezione è stata inoltre trovata nella sorella di 26 anni. In tutti i pazienti, la presenza della delezione è stata confermata tramite metodica FISH.
- Dal punto di vista clinico, i tre individui della famiglia condividevano le medesime caratteristiche: precoce insorgenza di obesità centrale, iperfagia, marcata iperinsulinemia, sindrome da apnee ostruttive del sonno, ipertensione arteriosa, dislipidemia e steatosi epatica.



- Alla valutazione laboratoristica, tutti i soggetti coinvolti mostravano assenza di adiponectina sierica

Discussione

- Il coinvolgimento del gene ADIPOQ, per la prima volta descritto nell'ambito delle sindromi da microdelezione 3q27, rafforza l'ipotetico ruolo dell'aploinsufficienza dell'adiponectina nello sviluppo di obesità centrale, aterosclerosi, steatosi epatica e dislipidemia.
- La presenza di loci e geni adiacenti, come i geni OMIM, potrebbe comunque contribuire allo sviluppo del quadro clinico. Il riscontro di una delezione di 1.43-Mb, di molto inferiore alle comuni microdelezioni >5-Mb già descritte in letteratura, potrebbe spiegare l'assenza di alcuni tratti sindromici nella famiglia oggetto di studio.