

125. DUPLICAZIONI PARZIALI DI SHOX ASSOCIATE ALLA SINDROME DI MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER

C. Gervasini¹, F. Grati², S. Tabano¹, P. Colapietro¹, S. De Toffol², S. Maitz¹, B. Gentilin³, G. Frontino⁴, L. Bernardini⁵, B. Dallapiccola⁵, L. Fedele⁴, F. Lalatta³, L. Larizza¹, M. Miozzo¹

¹Genetica Medica, Dip. Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano; ²Ricerca e Sviluppo Citogenetica e Biologia Molecolare, TOMA Advanced Biomedical Assays S.p.a., Varese;

³UOS Dipartimentale di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano; ⁴I° Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano; ⁵Istituto C.S.S. – Mendel, Roma

La sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH; OMIM %277000) comporta difetti delle strutture Mülleriane ed è caratterizzata da aplasia congenita dell'utero e dei 2/3 superiori della vagina. Può essere isolata o associata a malformazioni renali, vertebrali e cardiache. Le indagini genetiche hanno evidenziato rare mutazioni di *WNT4* in associazione ad androgenismo, e delezioni/duplicazioni non comuni (e.g. del 17q12), senza peraltro identificare un gene a coinvolgimento maggiore.

SHOX (PAR1 Xp22.33), un gene homeobox principalmente espresso nelle cellule osteogeniche e nel rene fetale, è responsabile di tre diversi fenotipi: i) discondrosteosi di Leri-Weill (AD) ii) displasia mesomelica di Langer (AR) e iii) bassa statura associata alla sindrome di Turner.

Abbiamo identificato una duplicazione parziale di *SHOX* in due sorelle affette indagate mediante MLPA per individuare sbilanciamenti delle regioni sub-/telomeriche. La duplicazione, presente anche nel padre ma non nelle sorelle non affette né in 54 controlli normali, è stata confermata genotipizzando SNPs intragenici con Pyrosequencing.

L'analisi di MLPA è stata estesa a un totale di 30 pazienti MRKH, di cui 3 sono risultate portatrici di duplicazioni parziali di *SHOX* non identiche tra loro e comprendenti regioni fiancheggianti.

In tutti i casi duplicati la malformazione era isolata.

L'associazione di alterazioni di *SHOX* con MRKH isolata suggerisce una sua funzione nello sviluppo dei dotti Mülleriani.