

IN FOCUS

Anno XXIII, N. 5, Maggio 2020

Cause genetiche della bassa statura idiopatica

A cura di

Dott.ssa Laura Guazzarotti

*Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia
Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Padova*



Springer Healthcare
Communications

IN FOCUS

Cause genetiche della bassa statura idiopatica

Laura Guazzarotti

Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia, Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Padova

ISBN 978-88-6756-549-8

ISSN 2035-0252

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/in-focus/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2020 Springer Healthcare Italia S.r.l.

In Focus. Registrazione del tribunale di Milano n. 474 del 7 agosto 1997.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo.

Finito di stampare nel mese di Maggio 2020 da Geca S.r.l Via Monferrato, 54 - 20098 San Giuliano Milanese (MI) Italia.

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o di Sandoz.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Iniziativa editoriale promossa da Sandoz.

Cause genetiche della bassa statura idiopatica

Laura Guazzarotti

Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia, Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Padova

Indice

1.0 Introduzione	3
1.1 <i>Definizione della Bassa Statura Idiopatica</i>	3
1.2 <i>Regolazione della crescita staturale e variabilità genica della crescita</i>	3
2.0 Mutazioni dei geni dell'asse GH – IGF1 – IGFBP	5
3.0 Mutazioni dei geni ad espressione a livello del piatto di accrescimento osseo	7
Conclusioni	9

CAUSE GENETICHE DELLA BASSA STATURA IDIOPATICA

1.0 Introduzione

La crescita è un indicatore molto sensibile dello stato di salute del bambino. Si tratta di un fenomeno molto complesso che prevede la replicazione e differenziazione dinamica e non omogenea delle cellule di tutti i tessuti. In particolare, l'accrescimento staturale è regolato da fattori genetici, nutrizionali, ambientali e ormonali. Ma il *pattern* di crescita di un individuo è programmato soprattutto dal suo patrimonio genetico. I fattori ambientali, quindi estrinseci al soggetto, influenzano per il 10-20%, mentre i fattori intrinseci, cioè genetici, per ben l'80%.^[1]

1.1 Definizione della Bassa Statura Idiopatica

La bassa statura idiopatica (ISS) è definita come un'altezza di almeno 2 deviazioni standard (DS) inferiore rispetto alla statura media per età, sesso e popolazione, in un bambino con peso e lunghezza adeguati per età gestazionale alla nascita, senza evidenza di anomalie sistemiche, endocrine, nutrizionali o cromosomiche. I bambini con ISS possono presentare una storia familiare di bassa statura e avere una statura al di sotto della norma ma all'interno dell'intervallo del target parentale (ISS familiare), oppure avere una statura sotto il target parentale (ISS non familiare).^[2]

Se da un lato sono note le influenze ambientali sull'altezza (incremento dell'altezza media nel ventesimo secolo a livello mondiale), d'altro canto la variabilità genetica sta assumendo negli ultimi decenni un ruolo sempre più rilevante sulla variazione di questo carattere. L'altezza è uno dei principali fenotipi ereditabili nell'uomo e mostra una distribuzione gaussiana binomiale, con anomalie che coinvolgono sia un deficit della crescita che una crescita eccessiva. La ISS è una diagnosi di esclusione e comprende pertanto un gruppo eterogeneo di condizioni di bassa statura. Studi di genetica di popolazione indicano che la crescita è regolata da centinaia di geni che in-

tervengono nelle vie di modulazione dei segnali delle funzioni cellulari. Molte cause genetiche di ISS sono state recentemente scoperte grazie all'analisi approfondita della sequenza di geni associati alla crescita ossea e allo studio di correlazioni genotipo-fenotipo. Le tecnologie diagnostiche moderne hanno permesso di identificare molti geni associati alla bassa statura; in particolare, nell'ultimo decennio sono state identificate più di 200 varianti geniche cosiddette "comuni" (polimorfismi di singoli nucleotidi, SNP), con un possibile effetto sulla statura finale. Mentre prese singolarmente queste varianti geniche comuni non incidono molto sulla variazione del fenotipo, e quindi sull'altezza finale, nel loro insieme rappresentano circa il 50% del contributo ereditario alla variabilità staturale. Il *genome-wide association study* (GWAS) ha determinato che la maggior parte delle varianti alleliche comuni (MAF >5%) si trovano al di fuori delle regioni che codificano e non hanno alcun effetto da sole sull'altezza dell'individuo adulto. Recenti studi di sequenziamento del DNA hanno osservato invece che varianti di codifica rare (MAF <1%) e cosiddette a bassa frequenza (1% <MAF ≤5%) possono incidere sull'altezza finale fino a 2 cm per allele, un valore fino a 10 volte superiore all'effetto medio delle varianti comuni. Questo approccio ha permesso finora di identificare circa 700 varianti indipendenti, che insieme spiegano circa il 60% dell'ereditarietà dell'altezza. D'altra parte, singole mutazioni in determinati geni "chiave" possono invece modificare in modo sostanziale l'altezza e le proporzioni ossee, delineando forme monogeniche di alta e bassa statura.^[3]

1.2 Regolazione della crescita staturale e variabilità genica della crescita

La crescita ha un andamento lineare dallo stadio embrionale attraverso l'infanzia fino alle prime fasi dell'età adulta.

Durante lo sviluppo fetale la crescita è controllata principalmente dall'insulina e dai fattori di crescita placentare, ed è influenzata sia da fattori materni, quali alimentazione e funzione placentare, che da fattori intrinseci al feto; un deficit della crescita in questa fase della vita può tradursi nella nascita di un bambino piccolo per età gestazionale, che sarà in grado o meno di recuperare il suo deficit di crescita a seconda della causa del deficit stesso.

Durante l'infanzia la crescita è determinata principalmente dal controllo ipotalamo-ipofisario della sintesi e del rilascio dell'ormone della crescita (GH), unitamente agli effetti del Fattore di crescita insulino simile di tipo 1 (IGF1) sui tessuti di tutto il corpo. La sintesi e il rilascio di gonadotropine dall'ipofisi, e il conseguente aumento della concentrazione degli steroidi sessuali, diventano invece fondamentali durante la pubertà per lo scatto di crescita puberale fino al raggiungimento dell'altezza adulta. Tuttavia, la normale crescita staturale, e in particolare lo sviluppo scheletrico, possono essere influenzati da numerose anomalie genetiche non correlate direttamente all'asse GH – IGF1.

Nella crescita staturale sono quindi individuabili 2 protagonisti principali: l'asse GH – IGF1, che è il principale sistema di controllo della crescita staturale e la cartilagine di accrescimento ossea, che è la principale struttura biologica in grado di determinare la cosiddetta crescita lineare.

Alcune basse stature considerate idiopatiche sono state associate a mutazioni di geni dell'asse GH – IGF1 – IGF1BP, in particolare dei geni (**Tabella 1**):

- a. GHR (gene del recettore del GH)
- b. ALS (gene della subunità acido-labile del complesso ternario IGF1 – ALS – IGF1BP3 (IGF-binding protein 3))
- c. PAPP-A2 (gene della proteina plasmatica PAPP-A2)

Altre Basse stature idiopatiche sono risultate associate invece a mutazioni di geni ad espressione ossea, quali (**Tabella 1**):

- SHOX (fattore di trascrizione intracellulare)
- NPR2 e NCCP (fattori ad azione intercellulare paracrina)
- FGFR3 (fattore ad azione paracrina)
- ACAN (proteina della matrice extracellulare)

Tabella 1. Principali cause genetiche della bassa statura idiopatica ad oggi conosciute (adattato da^{2,4})

Gene	Localizzazione	Pathway	Effetto sulla proteina
<i>Geni dell'asse GH – IGF1 – IGF1BP</i>			
GHR	Braccio corto del cromosoma 5 tra le posizioni 13.3 e 12	GH	Perdita di funzione
IGFALS	Braccio corto del cromosoma 16 alla posizione 13.3	GH – IGF1	Perdita di funzione
IGF1	Braccio lungo del cromosoma 12 alla posizione 23.2	IGF1	Perdita di funzione
IGF1R	Braccio lungo del cromosoma 15 alla posizione 26.3	IGF1	Perdita di funzione
PAPP A2	Braccio lungo del cromosoma 1 alla posizione 25.2	GH – IGF – IGF1BP	Perdita di funzione
<i>Geni ad espressione endocondrale</i>			
SHOX	Braccio corto dei cromosomi X e Y adiacente alla regione pseudoautosomica (PAR1)	Proteina di trascrizione intracellulare	Perdita di funzione
NPR2	Braccio corto del cromosoma 9 alla posizione 13.3	Proteina ad azione paracrina	Perdita di funzione
NPPC	Braccio lungo cromosoma 2 posizione 37.1	Proteina ad azione paracrina	Perdita di funzione
FGFR3	Braccio corto del cromosoma 4 alla posizione 16.3	Fattore ad azione paracrina	Guadagno di funzione
ACAN	Braccio lungo del cromosoma 15 alla posizione 26.1	Proteina matrice extracellulare	Perdita di funzione

2.0 Mutazioni dei geni dell'asse GH – IGF1 – IGFBP

La secrezione dell'ormone della crescita e la sensibilità alla sua azione non sono condizioni fisiologiche nettamente separate, ma si esprimono come un *continuum* in uno spettro che va dal grave deficit dell'ormone della crescita alla severa insensibilità alla sua azione, passando per situazioni intermedie. Riduzioni minori della secrezione o dell'azione del GH potrebbero essere quindi alla base di una bassa statura idiopatica (**Figura 1**).^[5] Questa ipotesi è fortemente supportata da studi che dimostrano che le concentrazioni circolanti di IGF1 sono in genere più basse della media nei bambini con bassa statura idiopatica.

a. Mutazioni inattivanti del **gene del recettore del GH (GHR)** determinano un'insensibilità all'azione del GH (GH1), caratterizzata da concentrazioni sieriche normali o aumentate del GH e bassi livelli di IGF1. Le mutazioni in omozigosi o eterozigosi composta del GHR sono state identificate in soggetti con valori di secrezione di GH molto elevati

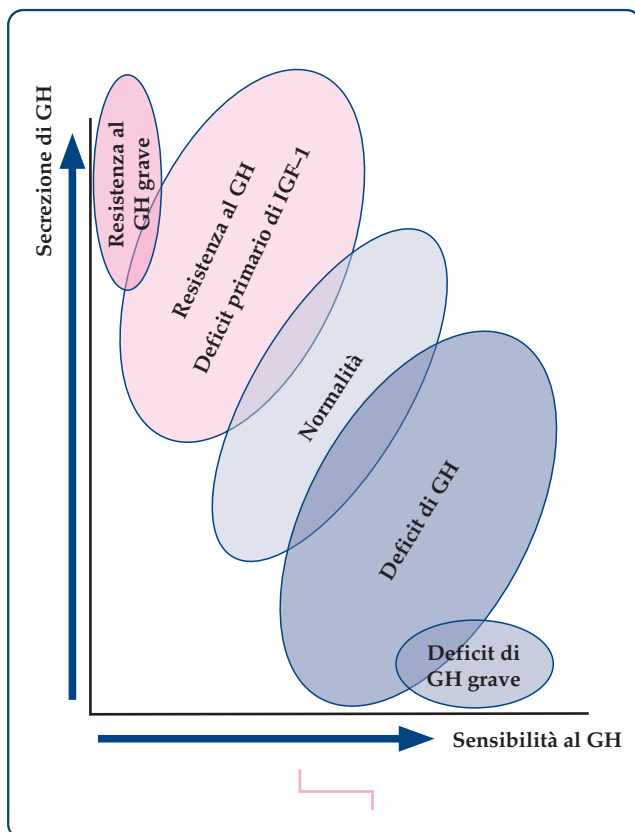


Figura 1. Il modello “continuum” dei difetti dell'asse GH – IGF1

e di IGF1 molto bassi: questa condizione è conosciuta come *Sindrome o nanismo di Laron (Hormone Resistant Syndrome)* e si caratterizza per severa bassa statura, bozze frontali prominenti, radice nasale infossata, obesità addominale. In bambini con bassa statura definita idiopatica, sono state evidenziate mutazioni in eterozigosi nel dominio extracellulare del gene GHR. Questi bambini presentavano una concentrazione di GH normale o comunque più elevata della media e valori di IGF1 ai limiti inferiori, suggerendo una parziale insensibilità al GH stesso.^[6]

b. Le cellule somatotrope dell'ipofisi anteriore producono il GH e con una secrezione pulsatile lo rilasciano in circolo, dove si può trovare libero o legato alle proteine leganti (GHBP). Il GH può agire direttamente o stimolando la produzione di ALS, IGFBP e IGF1. Il **complesso ternario costituito dalla subunità ALS assieme a IGF1 e IGFBP3** rappresenta la forma plasmatica inattiva di IGF1, che, una volta liberato progressivamente dal complesso ternario, diventa attivo e contribuisce alla crescita lineare dell'osso (**Figura 2**).^[7]

I pazienti con mutazioni in omozigosi o eterozigosi composta del **gene IGFALS** soddisfano gli stessi criteri della carenza primaria di IGF1: normale risposta al GH e basse concentrazioni sieriche di IGF1 e IGFBP-3, inoltre presentano concentrazioni sieriche di ALS molto basse. Le principali caratteristiche fenotipiche del deficit di ALS includono lieve o moderata bassa statura comunque inferiore alle -2 DS, pubertà ritardata, bassa risposta al trattamento con GH. I pazienti con mutazioni in eterozigosi del gene IGFALS sembrano presentare una perdita sul loro potenziale genetico di crescita di 1,0 DS rispetto ai soggetti *wild type*, mentre i soggetti in omozigosi o eterozigosi composta hanno un'ulteriore perdita da 1,0 a 2,0 DS, indicando un effetto di dose nel gene.^[8]

c. Recentemente sono stati identificati difetti nel gene PAPP-A2 in bambini con progressivo deficit della crescita post-natale. Il gene codifica per la proteina plasmatica (PAPP)-A2, una metallo-proteinasi che scinde le proteine IGFBP-3 e IGFBP-5, riducendone quindi l'affinità per IGF1, con con-

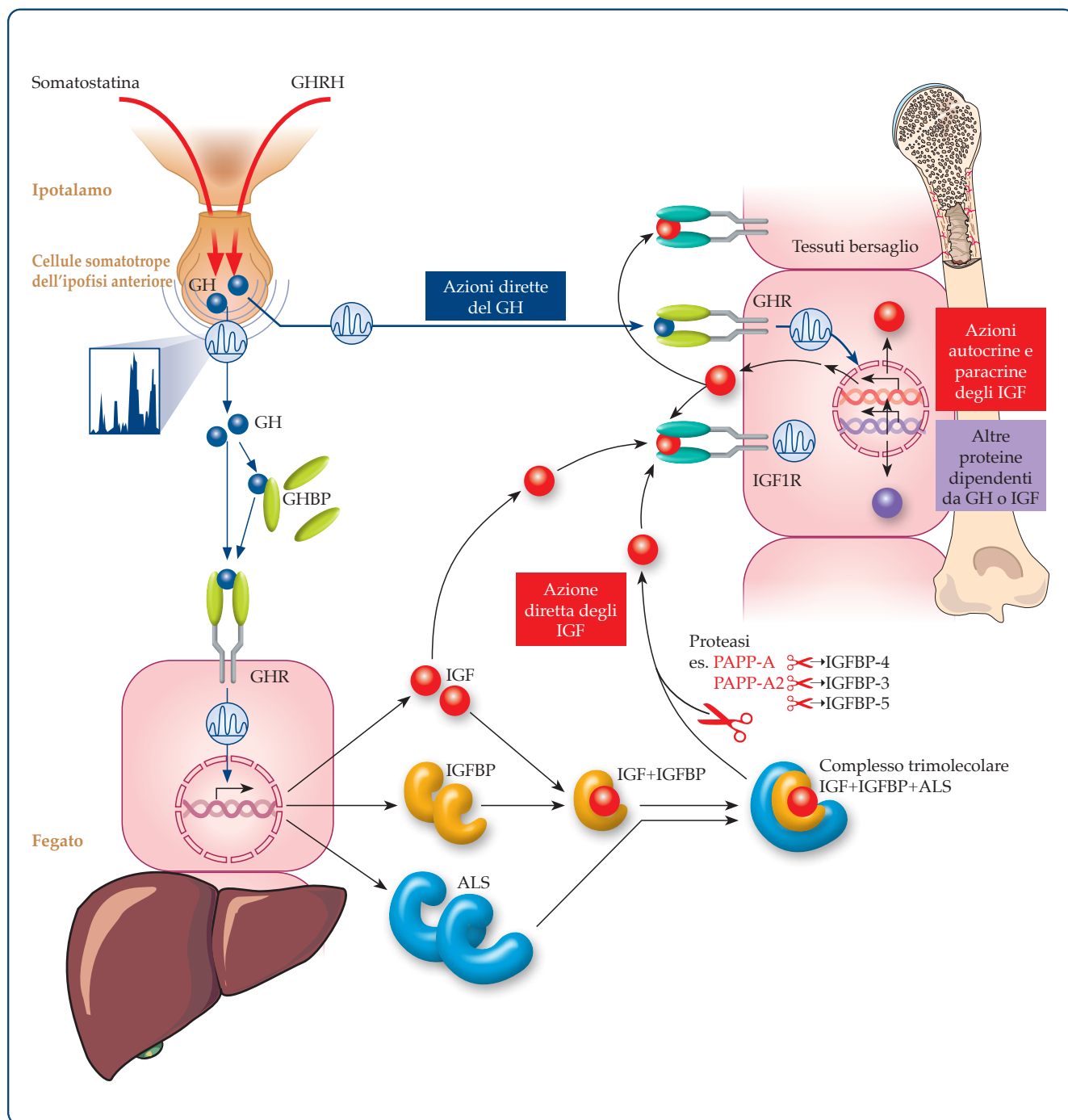


Figura 2. Asse GH – IGF1 e le sue azioni autocrine, paracrine ed endocrine

seguito aumento di biodisponibilità dell'IGF1 stesso. Le mutazioni identificate nel gene PAPP-A2, producendo PAPP-A2 inattivo, causano un maggiore legame di IGF1 e bassa bioattività, con conseguente ridotta crescita scheletrica. Le concentrazioni sieriche di GH, IGF1, IGF-2, IGFBP-3 e IGFBP-5 erano tutte aumentate in questi pa-

zienti; tuttavia, le concentrazioni di IGF1 libere erano molto basse, con conseguente mancanza di *feedback* negativo sulla sintesi e sul rilascio di GH. Le radiografie di fibula, tibia e femore di questi bambini mostravano ossa lunghe molto sottili, densità ossea bassa con struttura trabecolare anormale, e microcefalia da lieve a moderata.^[9]

3.0 Mutazioni dei geni ad espressione a livello del piatto di accrescimento osseo

La normale crescita nei bambini richiede non solo normali concentrazioni di GH e IGF1, ma, oltre alla normale produzione e azione di altri ormoni (tiroidei, surrenalici, gonadici), anche di fattori ad azione locale sul piatto di accrescimento osseo: molecole della matrice ossea extracellulare, molecole ad azione intercellulare paracrina, nonché di più processi intracellulari necessari per la proliferazione e l'ipertrofia dei condrociti stessi e per la produzione di matrice ossea extracellulare. (*Tabella 2*).

L'attività dei condrociti è regolata infatti da fattori che agiscono a livello sia locale che sistemico.

I principali fattori locali sono:

- molecole ad azione intracellulare
- molecole proteiche della matrice extracellulare
- molecole ad azione intercellulare paracrina

I principali fattori ad azione sistemica sono:

- ormoni (GH, IGF1, FT4, FT3, testosterone, cortisolo)
- fattori nutrizionali
- citochine pro-infiammatorie
- meccanismi fisici (radiazioni ionizzanti, compressione meccanica).

Le displasie scheletriche sono un gruppo eterogeneo di oltre 450 disordini genetici legati ad alterato sviluppo di cartilagine e ossa. Sebbene questi difetti genetici producano spesso una bassa statura sproporzionata clinicamente evidente, esiste un'ampia variabilità fenotipica, come evidenziato da studi che identificano mutazioni o delezioni di questi geni in pazienti con ISS senza evidente displasia scheletrica.^[10]

a. La proteina codificata dal gene SHOX (*short stature homeobox*) è un **fattore di trascrizione intracellulare**, localizzato nei *plate* di crescita ossea, dove regola la differenziazione, la proliferazione e l'apoptosi dei condrociti. Il gene SHOX è localizzato sulla regione pseudoautosomica 1 (PAR1) dei cromosomi sessuali X e Y (*Xp22.3-Yp11.3*), sfugge all'inattivazione del cromosoma X e presenta quindi una trasmissione ereditaria di tipo pseudoautosomico, con espressione fenotipica uguale in entrambi i sessi. Le delezioni o

mutazioni in omozigosi del gene SHOX sono associate a basse stature disarmoniche severe, con gravi deficit nella crescita dei segmenti ossei (displasia mesomelica di Langer). L'aploinsufficienza, determinata da mutazioni o delezioni in eterozigosi, determina alterazioni meno accentuate della crescita ossea e della statura, che si esprimono in una grande variabilità di fenotipi: dalle forme più severe, come la classica discondrosteosi di Leri Weill (LWD), a quelle paucisintomatiche simili alla Sindrome di Turner, fino a forme di bassa statura isolata, difficilmente inquadrabili come disarmoniche.^[11]

L'aploinsufficienza SHOX è associata a caratteristiche cliniche quali: una alterazione del rapporto tronco/arti, l'ipertrofia muscolare degli arti inferiori (segnalata in circa un terzo dei pazienti), palato arcuato, ossa metacarpali più corte, micrognazia. Si è cercato pertanto di focalizzare l'attenzione su *markers* clinici che potessero far sospettare la presenza di una mutazione in eterozigosi del gene SHOX. Nel 2007 Rappold *et al.*, studiando i loro pazienti con deficit della proteina, identificarono una serie di segni clinici che nel loro insieme erano in grado di identificare con alta probabilità questa categoria di soggetti, e ad ogni "segno" attribuirono un punteggio cumulabile in uno *score* finale che viene utilizzato anche oggi nella pratica clinica per identificare i soggetti con ISS da studiare per una mutazione del gene SHOX. (*Tabella 3*).^[12]

b. Il gene ACAN codifica la più importante **proteina della matrice ossea extracellulare**, chiamata aggregano. Le mutazioni in omozigosi di questo gene determinano una bassa statura con displasia scheletrica severa, mentre è stato evidenziato che mutazioni in eterozigosi si associano a bassa statura con lieve displasia scheletrica o senza alterazioni scheletriche. Clinicamente questi soggetti sono caratterizzati da importante avanzamento dell'età ossea ed arresto precoce della crescita staturale con un quadro finale di severa bassa statura.^[13]

Tabella 2. Singoli difetti genici intrinseci al piatto di accrescimento che determinano disturbi di crescita nell'infanzia

Meccanismo	Gene	Effetto sulla proteina	Disturbo	Effetto sulla crescita lineare	Ereditarietà
Paracrino					
Segnale del peptide natriuretico di tipo C	NPR2	Perdita di funzione	ISS	Bassa statura	AD*
			Displasia acromesomelica tipo Maroteaux	Bassa statura	AR*
		Guadagno di funzione	Crescita eccessiva con e senza deformità scheletriche	Alta statura	AD*
Segnale del fattore di crescita dei fibroblasti	FGFR3	Guadagno di funzione	Ipocondroplasia, acondroplasia, displasia tanatofora, ISS	Bassa statura	AD
		Perdita di funzione	Sindrome CATSHL	Alta statura	AD
Segnale del peptide correlato al paratormone	GNAS	Perdita di funzione		Bassa statura	AD
	PTH1R		Condrosplasia di Blomstrand	Bassa statura	AR
		Guadagno di funzione	Displasia metafisaria tipo Jansen	Bassa statura	AD
Matrice extracellulare della cartilagine					
Struttura o funzione della matrice extracellulare	ACAN	Struttura anomala	ISS	Bassa statura	AD*
			Displasia spondiloepifisaria tipo Kimberley	Bassa statura	AD*
			Displasia spondiloepimetafisaria tipo aggregano	Statura molto bassa	AR*
Struttura o funzione della matrice extracellulare	COL2A1	Struttura anomala	Varie displasie scheletriche	Bassa statura	AD
Struttura o funzione della matrice extracellulare	COL10A1	Struttura anomala	Condrosplasia metafisaria tipo Schmid	Bassa statura	AD
Struttura o funzione della matrice extracellulare	COMP	Struttura anomala	Pseudoacondroplasia	Bassa statura	AD
Struttura o funzione della matrice extracellulare	FBN1	Struttura anomala	Sindrome di Marfan	Alta statura	AD
Intracellulare					
Fattori di trascrizione	SOX9	Perdita di funzione	Displasia campomelica	Bassa statura	AD
Fattori di trascrizione	SHOX	Perdita di funzione	ISS	Bassa statura	AD*
			Discondrosteosi di Leri-Weill	Bassa statura	AD*
			Displasia mesomelica di Langer (omozigote)	Statura molto bassa	AR*
Funzione dei microtubuli	CUL7	Perdita di funzione	Sindrome 3M tipo 1	Bassa statura	AR
Funzione dei microtubuli	OBSL1	Perdita di funzione	Sindrome 3M tipo 2	Bassa statura	AR
Segnale Ras-MAPK	PTPN11, KRAS, altro	Guadagno di funzione	Sindrome di Noonan	Bassa statura	AD
Difetti epigenetici	NSD1	Perdita di funzione	Sindrome di Sotos	Alta statura	AD
Difetti epigenetici	EZH2	Non chiaro	Sindrome di Weaver	Alta statura	AD
Difetti epigenetici	DNMT3A	Perdita di funzione	Sindrome DNMT3A di crescita eccessiva	Alta statura	AD

AD=Autosomica Dominante; AR=Autosomica Recessiva; *Le mutazioni in questi geni possono essere considerate semidominanti, poiché quelle eterozigoti producono un fenotipo lieve, mentre quelle omozigoti producono un fenotipo più grave.

Tabella 3. Score clinico di Rappold per identificare i candidati allo studio del gene SHOX

	Criterio	Punteggio
Variabili antropometriche		
BMI	>50° cent	4
Rapporto altezza da seduto/altezza	>55,5%	2
Rapporto apertura delle braccia/altezza	<96,5%	2
Segni dismorfici		
Curvatura dell'avambraccio	Presente	3
Brevità dell'avambraccio	Presente	3
Dislocazione dell'ulna nel gomito	Presente	3
Cubitus valgus	Presente	3
Ipertrofia muscolare	Presente	3
Totale		24

c1. I fattori di crescita dei fibroblasti (FGF) sono fattori paracrini/autocrini della regolazione locale della cartilagine di accrescimento. Attraverso il loro recettore 3 (FGFR3) sono i fattori chiave dell'inibizione della proliferazione dei condrociti: una mutazione che attiva questo recettore è in grado di inibire pertanto la crescita ossea lineare, e può determinare un ampio spettro di nanismo disarmonico

variabile da un quadro di nanismo tanatoforo incompatibile con la vita ad un quadro di ipocondroplasia con displasia scheletrica più o meno severa, fino ad un quadro di ISS senza alterazioni scheletriche.^[14] L'ipocondroplasia è probabilmente sotto-diagnosticata e la sua prevalenza in una popolazione con ISS non è ancora nota.

c2. Anche il peptide natriuretico di tipo C (CNP) e il suo principale recettore, il recettore del peptide natriuretico B (NPR-B) della cartilagine di accrescimento sono fattori paracrini e svolgono un ruolo molto importante nella crescita dei condrociti e quindi dello scheletro. Le mutazioni in omozigosi nel gene del recettore NPR-B (NPR2) comportano la perdita di funzione della proteina e si associano a bassa statura severa con displasia scheletrica. Studi recenti hanno evidenziato che le mutazioni in eterozigosi del gene NPR2 possono associarsi a ISS senza alterazioni scheletriche. In letteratura è stata descritta una prevalenza del 13,6% di queste mutazioni in eterozigosi in bambini con ISS familiare non sindromica.^[15]

Recentemente sono state evidenziate, per la prima volta nell'uomo, anche mutazioni in eterozigosi del gene per il peptide natriuretico precursore-C (NPPC), associate a bassa statura proporzionata, senza alterazione dei segmenti scheletrici ma con evidenza solamente di mani piccole e lievi anomalie facciali.^[16]

Conclusioni

La Bassa Statura racchiude un gruppo molto eterogeneo di condizioni patologiche, in cui affluiscono alterazioni dell'attività di molte proteine codificate da diversi geni. A *latere* di fenotipi molto specifici per un dato deficit genetico, esistono numerosi quadri fenotipici simili che possono risultare apparentemente sovrapponibili, nonostante siano riconducibili all'alterazione di geni differenti.

Gli effetti combinati di varianti comuni di molti geni probabilmente spiegano gran parte della variabilità del fisiologico intervallo di altezza, mentre le varianti più rare di singoli geni hanno maggiori probabilità di giocare un ruolo di primo piano nella bas-

sa (o alta) statura più estrema. Dato lo stato attuale delle conoscenze, lo scopo dei test molecolari è proprio quello di identificare cause monogeniche di bassa statura dovute a varianti genetiche rare con effetto patologico sulla statura. L'identificazione di un'eziologia genetica:

1. può porre fine al *work-up* diagnostico per il paziente e fornire alla famiglia una risposta sul perché il loro bambino non sta crescendo normalmente;
2. può allertare il clinico ad altre comorbidità per le quali il paziente è a rischio;
3. rende possibile una consulenza genetica al pa-

ziente anche per il rischio di trasmissione del difetto genetico alla futura prole.^[9]

Gli ultimi dati della letteratura indicano che per ampliare la diagnosi genetica dei deficit di GH è importante studiare contemporaneamente più geni coinvolti nella crescita ossea lineare, se non si è in presenza di un fenotipo specifico. Le più recenti tecniche di analisi molecolare, come la *Next Generation Sequencing* (NGS), sono infatti rivolte verso uno *screening* meno specifico ma più sensibile, in quanto possono identificare la causa di bassa statura in un maggior numero di pazienti.

La Bassa Statura Idiopatica è una diagnosi di esclusione che si ottiene dopo aver eliminato le cause riconoscibili e conosciute di bassa statura. Ma l'obiettivo è quello di ridurre sempre più la percentuale delle basse stature definite come tali, e le recenti acquisizioni nelle metodiche di studio dei geni implicati nei difetti di crescita staturale ci stanno aiutando in questo. Il complesso lavoro diagnostico nei bambini con bassa statura comprende un'anamnesi e un esame fisico-auxologico approfonditi, la valutazione della traiettoria di crescita anche rispetto all'altezza dei

genitori, la valutazione della maturazione scheletrica e, infine, indagini di laboratorio sia ormonali che genetiche.

Nell'ultimo decennio è stata evidenziata l'importanza di un'attenta valutazione delle proporzioni corporee e dei rapporti fra i segmenti scheletrici nei bambini con bassa statura, soprattutto se idiopatica. Sono stati infatti trovati segni di displasia scheletrica, anche lievi, nel 22% dei pazienti con ISS, con una prevalenza che raggiunge il 33% quando anche uno dei genitori ne è portatore. Dopo aver escluso altre condizioni, importante nella gestione di un bambino con ISS è la decisione se eseguire test genetici. In effetti, in un'alta percentuale di questi soggetti è ipotizzabile una causa genetica; tuttavia, al momento non c'è consenso su quale sia il miglior *work-up* diagnostico per evidenziare una causa genetica della ISS.^[2] Una delle strade più efficaci da percorrere è probabilmente quella di identificare alcuni pannelli di geni, più ampi possibile, da studiare con la tecnica NGS, da abbinare a determinati gruppi di fenotipi simili, caratterizzati da *markers* clinici ben selezionati e standardizzati in tabelle.

Bibliografia

1. Dauber A, Rosenfeld R G and Hirschhorn J N. Genetic Evaluation of Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(9): 3080–3092.
2. Inzaghi E, Reiter E and Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(2):71-83.
3. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwald D, et al. Genetics of Growth Disorders—Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 602.
4. Kang MJ. Novel genetic cause of idiopathic short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 22 (3): 153-157.
5. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):721-8.
6. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (179): 1093-1098.
7. Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, et al. One level up: abnormal proteolytic regulation of IGF activity plays a role in human pathophysiology. *EMBO Mol Med* 2017;9:1338-1345.
8. Fofanova-Gambetti O V, Hwa V, Wit J M, et al. Impact of Heterozygosity for Acid-Labile Subunit (IGFALS) Gene Mutations on Stature: Results from the International Acid-Labile Subunit Consortium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9).
9. Dauber A, Muñoz-Calvo M T, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med.* 2016; 8(4): 363–374.
10. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11, 735–746.
11. Fukami M, Seki A and Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol Syndromol* 2016;7:3–11.
12. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44 (5): 306-313.

13. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1510-E1518.
14. Kant SG, Cervenkova I, Balek L, et al. A novel variant of FGFR3 causes proportionate short stature. *Eur J Endocrinol* 2015; 172 (6): 763-770.
15. Wang SR, Jacobsen CM, Carmichael H, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature. *Hum Mutat* 2015; 36 (4): 474-481.
16. Hisado-Oliva A, Ruzafa-Martin A, Sentchordi L, et al. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. *Genet Med* 2018; 20 (1): 91-97.

