

## GENETICA DEI DISTURBI DELLA CRESCITA: QUALI PAZIENTI NECESSITANO DI UN TEST GENETICO?

Una recente revisione (1) ha riportato lo stato dell'arte del complesso **rapporto tra genetica e disturbi della crescita**, sia in difetto sia in eccesso.

L'altezza è un carattere geneticamente trasmesso e i geni coinvolti sono numerosi: circa 700 varianti alleliche comuni e 83 varianti specifiche a maggiore impatto regolatorio.

L'**asse GH-IGF-I** è quello maggiormente coinvolto nella regolazione della crescita lineare. Sono diversi i geni identificati che determinano una carenza di GH (GHD, isolata o associata al deficit di altri ormoni ipofisari), o una resistenza a quest'ultimo (classicamente dovuta a mutazione del gene GHR e generalmente associata alla sindrome di Laron); inoltre, vi sono anche alterazioni a livello di IGF (i deficit di IGF-I, di IGF-II, il deficit primitivo della subunità acido-labile di IGF, la resistenza a IGF-I e il deficit primario di PAPP-A2).

I geni più comunemente implicati nell'eziologia del **GHD isolato** sono quelli che codificano per il GH (*GH1*) e per il recettore del GHRH, le cui alterazioni possono determinare la forma classica di GHD e quella con GH inattivo (sindrome di Kowarski) (2). Mutazioni a carico dei geni che codificano per i fattori di trascrizione coinvolti nello **sviluppo embriogenetico dell'ipofisi** e nella differenziazione cellulare (*POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*, *OTX2*) determinano, invece, fenotipi differenti, dipendenti dal fattore di trascrizione coinvolto: mutazioni di *PROP1*, che sono quelle a prevalenza maggiore, possono causare anche deficit di PRL, TSH, FSH, LH e, a volte, ACTH. Inoltre, vi sono geni coinvolti nello sviluppo ipofisario e associati a **quadri sindromici**, dove la bassa statura rappresenta il fenotipo predominante (*PITX*, *SOX2*, *SOX3* e *SPR*).

Le anomalie genetiche influenzano anche i **risultati del trattamento con rhGH**: i pazienti GHD con mutazione identificata presentano un deficit staturale più grave pre-terapia, ma rispondono meglio alla terapia rispetto a quelli senza mutazione definita (3).

Diversi ulteriori studi sul genoma umano, GWAS (*genome-wide association study*) e NGS (*next generation sequencing*), hanno identificato numerosi altri geni che, pur non essendo correlati all'asse GH-IGF-I, influenzano l'accrescimento e causano bassa statura. Tra questi *FGFR3*, *IHH*, *ACAN*, *SHOX* e *NPR2* sono responsabili di casi di **bassa statura** che si accompagna ad **anomalie di sviluppo dello scheletro**. Il trattamento con rhGH, al momento, è indicato solo per pazienti con alterata funzione del gene *SHOX*.

Difetti a carico degli stessi geni possono associarsi a un **eccessivo accrescimento somatico**: tra questi vi sono *NPR2* e IGF-II. Quest'ultimo se iperespresso determina alta statura (s. di Beckwith-Wiedemann), se ipoespresso deficit di crescita (s. di Silver-Russell).

**Gigantismo e acromegalia** possono essere provocati da una serie di difetti genetici che causano adenomi benigni, responsabili di un'eccessiva sintesi e secrezione di GH e IGF-I. Tra le condizioni genetiche identificate vi sono l'adenoma ipofisario familiare isolato, associato a mutazioni inattivanti o delezioni del gene *AIP* (che determinano insorgenza in giovane età e resistenza alla terapia medica convenzionale) e l'acrogigantismo X-linked, associato al gene *GPR101*, caratterizzato da crescita lineare eccessiva, di solito prima dei 5 anni, con valori marcatamente elevati di GHRH, GH e IGF-I (4).

Nei pazienti in cui l'**eccessivo accrescimento somatico si associa a disabilità intellettiva** sono stati identificate due famiglie genetiche predominanti: i geni della via PI3K/AKT e quelli coinvolti nella regolazione epigenetica, tra i quali si ricorda il gene *NSD1* della sindrome di Sotos e il gene *EZH2* della sindrome di Weaver.

### Punti di forza del lavoro

- È un lavoro "didatticamente" completo e aggiornato.
- Focalizza tutte le alterazioni della crescita, alta e bassa statura, da cause endocrine e non.
- Fornisce una visione globale del rapporto fra mutazione alla base del difetto di crescita e aspettativa di crescita dopo terapia.



**Punti di debolezza**

- Le conclusioni tratte si basano su diagnosi già note, cosa poco utile nella valutazione basale del caso clinico iniziale.
- Non fornisce indicazioni sull'analisi dei costi delle indagini genetiche (es. impatto costo/efficacia).
- Non analizza alcuna casistica, quindi non si hanno informazioni sul campione analizzato (es. etnia, età, stadio puberale al momento della prima osservazione, numero di casi da procreazione assistita, ecc).

**Conclusioni**

Pur considerandone i limiti, tale revisione è certamente utile per accrescere la conoscenza dell'endocrinologia pediatrica, ma meno per la pratica clinica quotidiana. Si ribadisce la necessità di avere esperienza clinica nella valutazione fenotipica a priori del paziente con deficit o eccesso di crescita, in modo da riconoscere eventuali tratti sindromici e suggerire un approccio diagnostico e terapeutico "geneticamente orientato". La conoscenza del genotipo nei pazienti con sindromi da eccesso o difetto di crescita sarà sempre più utile per la **farmacogenomica e per lo sviluppo di terapie geniche mirate**.

**Bibliografia**

1. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of growth disorders—Which patients require genetic testing? *Front Endocrinol* [2019, 10: 602](#).
2. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, et al. Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol* [2016, 174: R145-73](#).
3. Pfäffle RW, Klammt J, Pfäffle HM, et al. Genetic screening of patients with congenital GH deficiency in the GeNeSIS observational program: mutation frequency, phenotype and growth outcomes. *Horm Res Paediatr* 2017, 88 suppl 1: FC2.
4. Kamien B , Ronan A, Poke G, et al. A clinical review of generalized overgrowth syndromes in the era of massively parallel sequencing. *Mol Syndromol* [2018, 9: 70-82](#).