

Bassa statura? Attenti alle dismorfie. Meglio approfondire



Brunetto Boscherini*, Patrizia del Balzo**, Maria Teresa Fonte***

*Già ordinario di Pediatria, Università Tor Vergata, Roma; **Pediatra di famiglia, ASL RM1;

***Pediatra di famiglia, ASL RM5

Michele è un bambino di 8 anni e 3 mesi, viene inviato dal pediatra curante perché presenta una bassa statura patologica (-3 DS). La curva di crescita mostra una statura compresa tra -2,5 e -3 DS dall'età di un anno, l'età ossea è corrispondente all'età cronologica.

Nato a termine da gravidanza regolare, peso alla nascita kg 3,2, lunghezza cm 50. Periodo neonatale e sviluppo psicomotorio riferito nella norma.

Statura padre cm 170, madre cm 158 (bersaglio genetico cm 170,5), nonno materno cm 158. Menarca materno a 12 anni.

Il pediatra ha richiesto gli esami di primo livello: emocromo, IGF-1, Ab anti-transglutaminasi, IgA totali, transaminasi, TSH Reflex, creatinemia, esame urine, risultati nella norma. Ha eseguito anche un test per valutare la funzionalità somatotropinica, che ha escluso un deficit di GH.

Viene inviato alla nostra osservazione con la diagnosi di "bassa statura idiopatica".

La statura è cm 112 (-3 DS), il peso kg 23, BMI 50° pc, circonferenza cranica cm 53 (25-50° pc), aspetto armonico, rapporto tronco/arti apparentemente conservato (la punta del dito medio della mano raggiunge il terzo medio della coscia), è presente qualche nota dismorfica del volto e pectus excavatum appena accennato.

Bassa statura di origine sconosciuta nel bambino con qualche nota dismorfica, come comportarsi?

L'associazione di bassa statura (BS) e note dismorfiche e/o anomalie corporee in un bambino in cui l'esame clinico e gli esami di laboratorio non ne hanno individuato la causa, necessita sempre di un approfondimento diagnostico che tenga conto di vari elementi, come aspetto generale, anamnesi mirata, familiarità, presenza di altre dismorfie, sviluppo psicomotorio. Le sindromi malformative nelle quali sono presenti BS e note dismorfiche del viso e/o anomalie corporee sono molte, ma il campo si restringe se si escludono quelle in cui la BS è associata a obesità o alla condizione definita "piccolo per l'età gestazionale"; quelle da considerare inizialmente sono essenzialmente quattro: ipo-

condroplasia (1:33.000), *sindrome di Turner* (1:2.000-4.000 neonati di sesso femminile), *sindrome di Leri-Weill* (mutazione del gene SHOX nel 2-15% delle basse stature idiopatiche), *sindrome di Noonan* (1:1.000-2.500 nati vivi). Questa scelta è giustificata dalla maggiore frequenza e dall'aspetto dei pazienti che a volte non si discosta, a un primo esame, da quello del bambino normale. Non sono state considerate: la *sindrome di Williams* perché lo scarso accrescimento riguarda essenzialmente solo i primi anni di vita e l'accondroplasia, facilmente riconoscibile dall'aspetto del bambino affetto.

Le dismorfie facciali e le anomalie corporee da ricercare nel sospetto diagnostico di una delle quattro sindromi sopramenzionate sono riportate nelle **Tablelle 1-3**.

Ritorniamo al nostro caso

Michele è venuto alla nostra osservazione per BS idiopatica, tuttavia l'associazione di alcune note dismorfiche del viso e del pectus excavatum ci ha indotto a un approfondimento.

Dalla rivalutazione dell'anamnesi è emerso: insorgenza sporadica familiare della BS e modesto ritardo del linguaggio; intelligenza normale. All'esame obiettivo (**Figura 4**): fronte spaziosa, bozze frontali prominenti, rima palpebrale orientata lateralmente in basso (**Figura 5**), impianto basso delle orecchie (**Figura 6**), collo corto, pectus excavatum, assenza della deformità di Madelung, apertura braccia uguali alla statura (**Box 1**).

Queste caratteristiche hanno permesso di escludere sia l'ipocondroplasia che la *sindrome di Leri-Weill*, mentre è stata sospettata la *sindrome di Noonan*. Per tale motivo è stato richiesto un ecocardiogramma risultato nella norma, mentre il test genetico dimostrava la mutazione del gene PTPN11 e pertanto la diagnosi definitiva era di *sindrome di Noonan*.

Sindrome di Noonan

È un disordine genetico relativamente comune (1:1.000-2.500 nati vivi), la cui trasmissione è autosomica dominante, ma in circa 2/3 dei pazienti l'insorgenza è sporadica.

Il gene PTPN11 (cromosoma 12) codifica per una proteina che appartiene a una cascata proteica definita Ras-mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK), la quale trasmette segnali cruciali per la proliferazione e la differenziazione cellulare.

La *sindrome di Noonan* insorge per mutazione missense del gene PTPN11 nel 50% dei casi, oppure di altri geni che interferiscono sulla cascata RAS/MAPK. Complessivamente l'identificazione genetica si raggiunge nella quasi totalità dei casi. Poiché anche altri geni agiscono sulla cascata proteica RAS/MAPK, le loro mutazioni sono responsabili di sindromi (definite RASopatie) che, pur avendo una loro specificità clinica, hanno qualche affinità con la *sindrome di Noonan* (sindromi *Noonan correlate*), tra queste specie la *sindrome cardio-facio-cutanea* e la *sindrome di Leopard*.

All'eterogeneità genetica si associa un'eterogeneità fenotipica.

La statura nell'adulto è normale in circa la metà dei pazienti, la cardiopatia congenita è presente nel 50-80% dei casi, nel 25% si riscontra un modesto ritardo del linguaggio.

Le dismorfie del viso e le anomalie corporee tipiche della *sindrome di Noonan* sono riportate nella **Tablelle 1-2**. La pubertà è ritardata, spesso lo spurt puberale è modesto o assente, la fertilità nelle femmine è conservata. L'aspetto dismorfico varia con l'età, poco riconoscibile nei primi anni di vita, più evidente nel bambino, quasi assente nell'adulto. All'età del lattante sono frequenti le difficoltà ad alimentarsi per suzione debole, a volte sono presenti displasie linfatiche, principalmente linfedema, specie degli arti inferiori, e pigmentazioni anomale. È possibile un'ipoacusia secondaria a frequenti episodi di otite media e una tendenza a sviluppare ematomi ed emorragie.

I pazienti con la mutazione 118C>T del gene PTPN11 o anche del gene Kras sono predisposti a sviluppare tumori, in particolare leucemia mielomonocitica giovanile o disordini mieloproliferativi. In alcuni è presente un'epatomegalia non in rapporto a emopatie.

In generale la morbilità e la mortalità sono in relazione alla gravità della cardiopatia

| TABELLA 1. Caratteristiche generali (vedi Figure 1-4) | | | | |
|---|--------|-----------|------------|-----------------|
| SINDROMI | NOONAN | TURNER | LERI-WEILL | IPOCONDROPLASIA |
| Trasmissione | AD | Sporadica | AD | AD |
| Aspetto tozzo | NO | SÌ | NO | SÌ |
| Collo corto/pterigium | SÌ | SÌ | NO | NO |
| Torace ampio | SÌ | SÌ | NO | NO |
| Brevità arti vs tronco | NO | SÌ | SÌ | SÌ |

Dopo questa prima valutazione generale va ricercata la presenza di eventuale macrocrania e di dismorfie del volto.

| TABELLA 2. Dismorfie del volto | | | | |
|--------------------------------|---------|--------|------------|-----------------|
| SINDROMI | NOONAN | TURNER | LERI-WEILL | IPOCONDROPLASIA |
| Macrocrania | modesta | NO | NO | SÌ |
| Facies triangolare | SÌ | NO | NO | NO |
| Fronte spaziosa | SÌ | NO | NO | NO |
| Rima antimongoloide | SÌ | NO | NO | NO |
| Epicanto | SÌ | NO | NO | NO |
| Iperpteliorismo | SÌ | NO | NO | NO |
| Ptosi palpebrale | SÌ | rara | NO | NO |
| Strabismo | SÌ | NO | NO | NO |
| Basso impianto orecchie | SÌ | SÌ | NO | NO |
| Palato ogivale | NO | SÌ | SÌ | NO |

Infine vanno ricercate eventuali anomalie corporee e la coesistenza di una cardiopatia.

| TABELLA 3. Anomalie corporee e cardiopatie | | | | |
|--|--------|--------|------------|-----------------|
| SINDROMI | NOONAN | TURNER | LERI-WEILL | IPOCONDROPLASIA |
| Pectus excavatum carinatum | SÌ | NO | NO | NO |
| Madelung | NO | SÌ | SÌ | NO |
| IV e V metacarpo corti | NO | SÌ | RARO | NO |
| Cubito valgo | SÌ | SÌ | NO | NO |
| Limitazione polso | NO | NO | NO | SÌ |
| Limitazione gomito | NO | NO | SÌ | RARA |
| Anomalie colonna | SÌ | NO | NO | SÌ* |
| Iperptrofia polpacci | NO | NO | SÌ | NO |
| Arti inferiori curvi | NO | NO | NO | SÌ |
| Cardiopatia congenita | SÌ | SÌ | NO | NO |
| Criptorchidismo | SÌ | NO | NO | NO |
| Micropene | SÌ | NO | NO | NO |
| Cute pigmentata | SÌ | SÌ | NO | NO |

* I pazienti con ipocondroplasia presentano alla RX della colonna un mancato allargamento della distanza interpeduncolare delle vertebre lombari (L1-L5).

Il sospetto diagnostico deve essere convalidato dalle indagini genetiche: cariotipo 45, X0 (e varianti) per la sindrome di Turner, delezione o mutazioni puntiformi del gene SHOX per la sindrome di Leri, mutazione gene PTPN11 o di altri geni per la sindrome di Noonan, mutazione del gene FGFR3 per la ipocondroplasia.

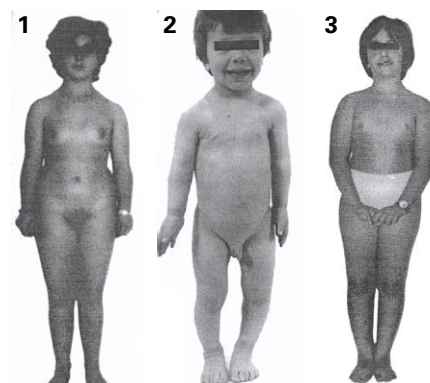


Figura 1. Sindrome di Leri-Weill. Nota la micromelia (la punta delle dita non raggiunge il terzo intermedio della coscia) e il normale sviluppo sessuale.

Figura 2. Ipocondroplasia. Nota la macrocrania e la micromelia rizomelica.

Figura 3. Sindrome di Turner. Nota il torace ampio e la modesta micromelia.



Figura 4. Michele, affetto da sindrome di Noonan. Facies triangolare, fessura palpebrale orientata in basso lateralmente, impianto basso delle orecchie, iperteliorismo, radice del naso insellato, collo corto.

BOX 1. Apertura braccia (arm span: distanza tra la punta del dito medio delle mani con entrambe le braccia distese e parallele al pavimento)

Nei primi 6 anni di vita l'apertura delle braccia è inferiore di 2-3 cm rispetto alla statura, diventa uguale a 9-10 anni nel maschio e a 10-11 anni nella femmina. Successivamente l'apertura braccia diventa progressivamente superiore alla statura fino a 5-6 cm nel maschio adulto e a 2-3 cm nella femmina adulta.

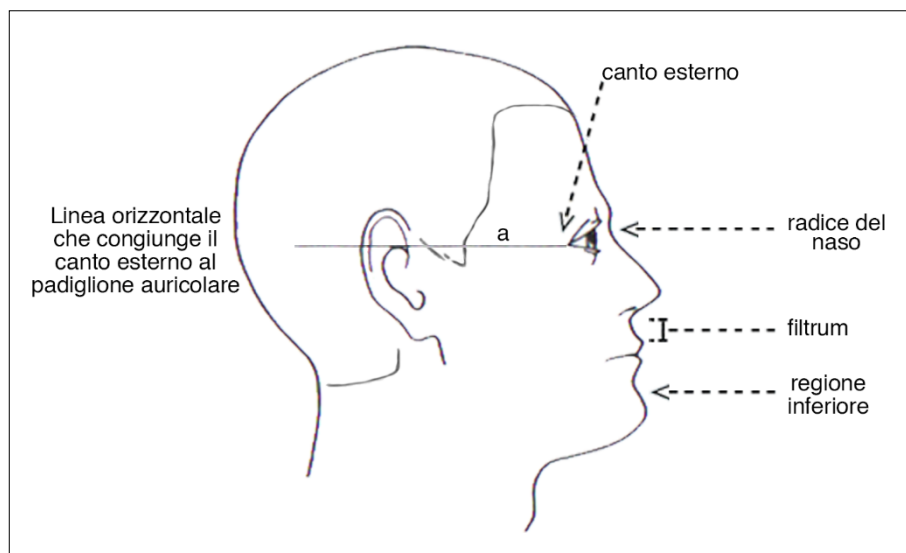


Figura 5. La linea orizzontale che congiunge il canto esterno all'orecchio passa al di sotto del margine superiore del padiglione auricolare, se al di sopra l'impianto dell'orecchio viene considerato basso.

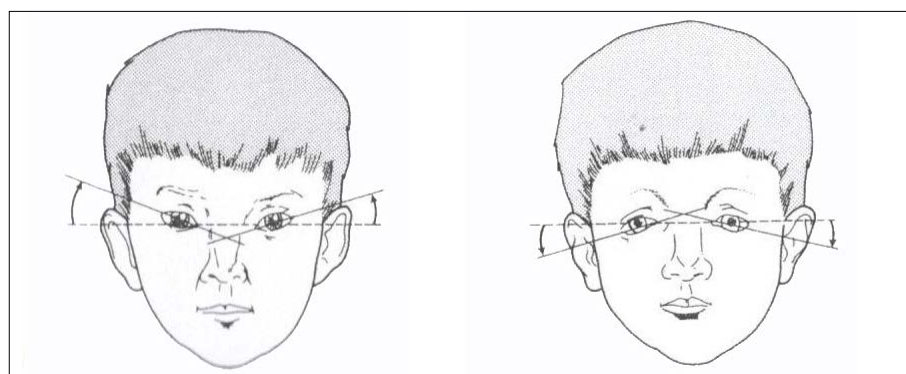


Figura 6. La linea che congiunge i canti interni ed esterni è di regola orizzontale: se obliqua verso l'alto (illustrazione a sinistra) l'inclinazione delle rime palpebrali viene definita mongoloide, se verso il basso (illustrazione a destra) l'inclinazione è antimongoloide (downslanting).

congenita. In Europa la terapia con GH non è consigliata.

Cosa abbiamo imparato

- 1 Nel bambino con bassa statura patologica di origine non identificata devono essere attentamente ricercate le dismorfie del volto e/o le anomalie corporee allo scopo di escludere o identificare una sindrome malformativa.
- 2 La consulenza genetica confermerà il sospetto diagnostico.
- 3 Nel bambino con note dismorfiche e bassa statura non associata a obesità né alla condizione di "piccolo per l'età gestazionale" le sindromi malformative più frequenti sono le sindromi di Turner, di Noonan, di Leri-Weill e l'ipochondroplasia.

✉ brunetto_boscherini@fastwebnet.it

Cianci P, Zanetto F, Biolchini A, et al. Approccio metodologico "di base" al bambino con sospetta sindrome malformativa. *Medico e Bambino*. 2016; 35:27-33.

Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002 Jun;70(6):1555-63.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 7th Edition. Elsevier Saunders, 2013.



Bambino con febbre: cosa fanno gli studenti dell'ultimo anno di Farmacia e di Medicina?

Un'università tedesca [1] ha posto di fronte a un caso di "vita reale" gli studenti dell'ultimo anno di Farmacia (SF) e di Medicina (SM) per verificare se sarebbero stati in grado – di lì a poco – di dare i consigli appropriati di fronte a un bambino di 13 mesi (peso 9 kg) con febbre inferiore a 38 °C e un po' sonnolento al quale i genitori avevano somministrato due supposte di paracetamolo 125 mg a distanza di dieci minuti una dall'altra. I futuri farmacisti avranno evidentemente un ruolo diverso rispetto ai colleghi medici, ma si richiederebbe comunque che sapessero orientarsi e orientare i genitori, se interpellati.

Tutti gli SM, ma solo il 70% degli SF hanno fatto ulteriori domande riguardo alle condizioni cliniche del bambino. Soltanto il 15% degli SF e il 39% degli SM hanno indagato la somministrazione del paracetamolo rilevandone così l'inappropriato dosaggio e uno SM avrebbe consigliato l'uso dell'acido acetilsalicilico. Il 75% degli SF non erano convinti che le convulsioni febbrili avessero una prognosi complessivamente benigna, ma anche il 25% degli SM la pensava allo stesso modo. Un quarto degli SF (e il 10% degli SM) non aveva idea di cosa fosse opportuno fare in un bambino che aveva avuto una convulsione febbrile.

Complessivamente gli studenti hanno dimostrato scarsa familiarità con le più comuni "bandierine rosse" che sono segnali di possibili complicanze. Oltre l'80% degli SF (e il 20% degli SM) non era in grado di dare la giusta importanza alle petecchie come indicatore di una possibile situazione critica e quasi nessuno (SF o SM, indifferentemente) proponeva la ricerca di un focus infettivo o l'esecuzione della rachicentesi di fronte a una convulsione febbrile senza causa apparente. Un'anamnesi approssimativa e una scarsa conoscenza dei pochi quadri clinici realmente preoccupanti, possono ritardare la diagnosi e il trattamento più adeguati. Due SF/SM su tre erano concordi nel ritenere che il loro corso universitario non li avesse resi sufficientemente pronti a destreggiarsi di fronte a un caso reale come questo. Nella formazione degli studenti, maggiore attenzione alla pratica clinica, questo è il suggerimento degli autori.

1. Harsanyi J, Bertsche T, Kiess W, et al. Final-year pharmacy and medical students do not recognise "red flags" in childhood fever. *Acta Paediatr*. 2020 May 18.