

Bassa statura da deficit di gene SHOX: una sfida per il Pediatra



Milena Catenaro, Francesco Chiarelli

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Introduzione

La crescita staturale e la conseguente altezza raggiunta in età adulta sono regolate da un complesso sistema di fattori. Il processo accrescitivo è infatti il risultato dell'interazione tra fattori genetici, nutrizionali, ormonali e ambientali. Il ruolo principale è svolto dall'apparato endocrino (Tabella 1), in particolare tramite l'attività dell'asse GH-IGF-1 e dall'apparato scheletrico che, attraverso un corretto equilibrio tra proliferazione e differenziazione dei condrociti, garantisce la fisiologica estensione del corpo in lunghezza e in larghezza.

La bassa statura è una delle cause più comuni che induce i genitori a richiedere una valutazione del pediatra e dell'endocrinologo pediatrico. Numerose sono le patologie che devono essere prese in considerazione nel caso in cui ci si trovi di fronte a un bambino con bassa statura e non sempre è possibile determinarne la causa eziologica, in questi casi si parla di "bassa statura idiopatica".

Questo è uno dei motivi per cui diversi studi in letteratura hanno focalizzato l'attenzione sui probabili fattori genetici alla base di una bassa statura: attualmente sono noti oltre 200 geni correlati a questa condizione, tra questi è presente il gene SHOX (Short Stature Homeobox), al quale è dedicata questa breve review.

Si definisce come "bassa statura" una condizione clinica caratterizzata da una altezza inferiore al terzo percentile rispetto a una popolazione di riferimento (ovvero un'altezza inferiore a due deviazioni standard).

Le cause possono essere molteplici. In base alla classificazione proposta da Oostdijk, et al. possono essere distinte *forme primarie, secondarie e idiopatiche*, come ben descritto in un articolo pubblicato nel 2016 su *Quaderni acp*.

Per la valutazione di un bambino con sospetto di bassa statura è necessaria una corretta misurazione dei parametri auxologici che preveda, inoltre, la rilevazione di velocità di crescita, statura bersaglio e BMI. Fondamentale è lo studio delle *proporzioni corporee*.

Nel deficit di GH si osserva classicamente una bassa statura armonica. Una *bassa*

TABELLA 1. Ormoni e fattori di crescita coinvolti nel processo di accrescimento e loro specifica azione [da Benyi E, et al.]

Ormone/fattore di crescita	Principali effetti sull'accrescimento
GH	Regola principalmente la crescita postnatale. Stimola la produzione epatica di IGF-1 e la condrogenesi nella cartilagine di accrescimento.
IGF-1	Regola sia la crescita prenatale che postnatale. Stimola l'assorbimento di aminoacidi dalla circolazione e la condrogenesi nella cartilagine di accrescimento (proliferazione e ossificazione).
Insulina	Lega il recettore dell'IGF-1 e aumenta la velocità di crescita. Aumenta l'IGF-1 libero in circolo.
Ormoni tiroidei	Regolano il turnover osseo e la densità minerale ossea. Stimolano l'espansione clonale delle cellule progenitrici dei condrociti, inibiscono la successiva proliferazione cellulare e promuovono la differenziazione dei condrociti e l'espansione del volume cellulare.
Ormoni steroidei	Regolano la secrezione e gli effetti del GH. Stimolano la condrogenesi e la fusione della cartilagine di accrescimento (ER α).
Leptina	Regola la secrezione di GH e stimola la condrogenesi a livello della cartilagine di accrescimento.

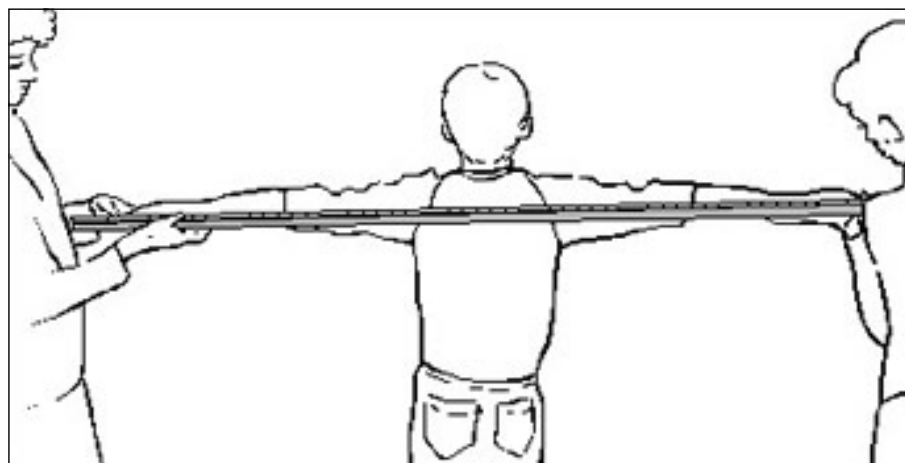


Figura 1. Misurazione dell'arm span [da Nutrition Interventions for Children with Special Health Care Needs. WA State DOH, 2001].

statura disarmonica, caratterizzata da una disproporzione dei segmenti corporei, deve indirizzare il sospetto diagnostico verso una bassa statura da anomalie scheletriche. In questi casi, le misure delle proporzioni corporee da analizzare sono rappresentate dall'apertura delle braccia (arm span, Figura 1), dal rapporto tra lunghezza da seduti/lunghezza totale e dal rapporto tra lunghezza del tronco/lunghezza delle gambe. Il rapporto lunghezza da seduti/lunghezza totale va riportato su opportune

curve di riferimento (Fredriks AM, et al.). Da tenere presente che le proporzioni corporee variano significativamente nell'età infantile; alla nascita e nei primi anni di vita, il tronco e la testa sono relativamente più sviluppati. Le proporzioni corporee paragonabili a quelle dell'adulto vengono raggiunte solo dopo gli 8-9 anni di età.

Il gene SHOX

I cromosomi sessuali (cromosomi X e Y) svolgono un ruolo importante nella de-

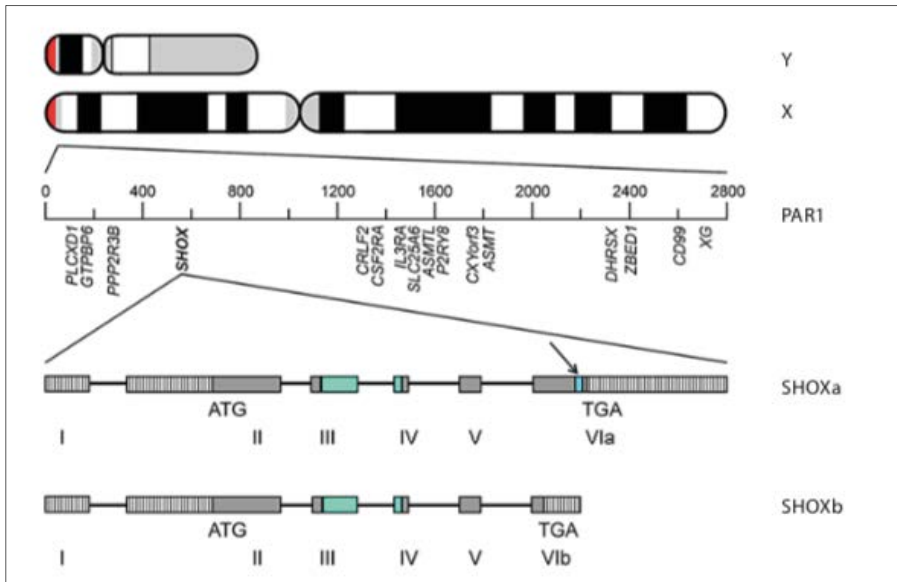


Figura 2. Struttura del gene SHOX [da Binder, et al., modificata].

terminazione dell'altezza. È noto come la completa o parziale perdita del cromosoma X sia direttamente implicata nello sviluppo della bassa statura oltre che nello sviluppo di anomalie scheletriche.

Il gene SHOX, scoperto in maniera indipendente da studi scientifici condotti da Rao, et al. e da Ellison, et al., nei soggetti normali è situato all'estremità telomerica del braccio corto di entrambi i cromosomi sessuali (nel cromosoma X a livello della regione Xp22.3; nel cromosoma Y a livello di Yp11.3). Esso è costituito dagli esoni 1-5 e dagli esoni 6a e b, ottenuti tramite splicing alternativo, ed è collocato nella cosiddetta regione pseudoautosomale 1 (PAR1). I geni della regione PAR1 sfuggono all'inattivazione del cromosoma X e pertanto entrambe le copie del gene SHOX vengono espresse sia nei soggetti di sesso maschile che negli individui di sesso femminile (Figura 2). Grazie a numerosi studi effettuati negli ultimi decenni si è potuto comprendere come questo gene abbia un ruolo fondamentale a partire dall'embriogenesi e nel successivo sviluppo delle caratteristiche fisiche dell'individuo, regolando il pattern di accrescimento corporeo nel tempo e nello spazio. Sembra infatti essere implicato nello sviluppo degli arti e degli archi faringei negli embrioni umani sin dallo stadio 14 di Carnegie che si determina a circa 33 giorni di età post concezionale e, inoltre, nella differenziazione e proliferazione dei condrociti a livello della cartilagine di coniugazione.

La funzione del gene SHOX è dose-dipendente. La perdita di un solo allele (condizione di eterozigosi nota come "aploinsufficienza") può provocare bassa statura isolata o discondrosteosi di Léri-Weill ed

è caratterizzata da un'ereditarietà autosomica dominante.

L'assenza in omozigosi del gene SHOX invece porta alla displasia mesomelica di Langer, una condizione estremamente rara caratterizzata da bassa statura grave e da deformità scheletriche.

Alcuni studi in letteratura hanno inoltre individuato una particolare via di trasmissione del deficit del gene SHOX: durante la divisione meiotica, nel corso della spermatogenesi, la regione SHOX di PAR1 può essere un hotspot di ricombinazione tra i cromosomi X e Y. Di conseguenza, i geni mutati situati all'interno della regione PAR1 possono essere trasferiti dal cromosoma Y al cromosoma X e viceversa con un modello che viene definito "gene SHOX saltante".

Le mutazioni del gene SHOX più frequentemente descritte sono delezioni geniche di differenti dimensioni che coinvolgono il gene stesso o le regioni di regolazione dei suoi enhancer che sono collocate a valle della sequenza codificante e rappresentano circa l'80% di tutte le mutazioni conosciute. Altri difetti genetici riscontrati sono mutazioni missenso e non-senso che si possono situare su tutta l'estensione della sequenza del gene. Si ritiene che tutte le suddette mutazioni causino l'inattivazione della proteina SHOX o ne blocchino la traslocazione nucleare o la dimezzazione.

Recentemente sono state identificate microduplicazioni parziali o complete del gene SHOX in alcuni pazienti con bassa statura idiopatica e Sindrome di Léri-Weill. Si ritiene che tali riarrangiamenti dei cromosomi causino un'interruzione dell'interazione tra le regioni enhancer e il promotore di SHOX, con conseguente riduzione dell'espressione genica.

La proteina SHOX

Gli studi sul significato biologico della proteina SHOX sono ancora carenti. Il gene SHOX codifica per 2 isoforme proteiche: SHOXa, contenente 292 aminoacidi e largamente espressa in vari organi e tessuti; SHOXb, espressa soprattutto nei fibroblasti del midollo osseo e nel muscolo scheletrico. È stato ipotizzato che l'isoforma SHOXb possa avere un ruolo di modulatore trascrizionale nei confronti dell'isoforma SHOXa.

Analisi condotte sulle cartilagini di accrescimento hanno rivelato come i principali produttori della proteina SHOX siano i condrociti ipertrofici presenti nel centro di ossificazione primario. La sovraespressione di tale proteina provoca un blocco del ciclo cellulare con arresto della proliferazione e apoptosi. Questo potrebbe indicare che l'effetto principale della proteina SHOX sia quello di promuovere la differenziazione e fermare la proliferazione in questi condrociti ipertrofici a livello delle cartilagini di accrescimento epifisarie.

Lesame istologico della cartilagine di accrescimento epifisaria del radio distale in pazienti con Sindrome di Léri-Weill e aploinsufficienza SHOX infatti, ha rivelato una disorganizzazione dei condrociti ipertrofici che si dispongono in nidi cellulari anziché in colonne. Questa distribuzione anomala dei condrociti potrebbe spiegare l'insufficiente crescita in lunghezza e il concomitante incurvamento del radio.

Manifestazioni cliniche di pazienti con aploinsufficienza del gene SHOX

Il deficit di SHOX è strettamente correlato alle seguenti condizioni cliniche: bassa statura idiopatica, Sindrome di Turner, Sindrome di Léri-Weill e displasia mesomelica di Langer. Come già anticipato l'ampia variabilità fenotipica correlata al deficit del gene SHOX dipende dall'entità del deficit genico, parziale o totale.

Spesso nei bambini in età prescolare il fenotipo del deficit del gene SHOX non è specifico. Le caratteristiche principali della mesomelia degli arti e della deformità di Madelung, per esempio, si sviluppano nel tempo e compaiono durante la seconda decade di vita. Pertanto, inizialmente lo spettro clinico osservato assomiglia a diversi fenotipi e può essere ambiguo.

La *discondrosteosi di Léri-Weill* (LWD) è la forma più comune di displasia mesomelica con una prevalenza stimata di 1/2000. Caratteristiche cliniche della LWD sono: l'accorciamento dei segmenti medi delle ossa lunghe del braccio e della gamba e la deformità di Madelung, che ne rappresenta un importante segno patogno-

monico. La deformità di Madelung è una combinazione di alterazioni anatomiche a carico del polso costituite da incurvamento e accorciamento del radio, prominente della testa ulnare e deviazione palmare e ulnare delle ossa carpali. La deformità di Madelung può essere diagnosticata radiologicamente dall'assenza o dal restringimento della porzione ulnare della fisi radiale distale, dall'incurvamento anteriore dell'albero radiale e dalla sublussazione dorsale della testa ulnare. La lesione primaria della deformità di Madelung sembra essere una prematura fusione dell'epifisi distale del radio che, plausibilmente, deriva da un processo aberrante di morte cellulare a livello della cartilagine di accrescimento. Inoltre, in pazienti con deformità di Madelung è stato identificato un legamento aberrante (legamento di Vickers). Il legamento di Vickers comprime l'epifisi distale del radio e interferisce con la sua crescita lineare. Sembra che questo legamento si sviluppi come conseguenza di una forza meccanica aberrante a causa della crescita asimmetrica del radio e

dell'ulna. In particolare, sebbene la deformità di Madelung sia una caratteristica della LWD, può verificarsi anche in associazione con altri disturbi come la sindrome da esostosi multipla, la displasia epifisaria multipla, le mucopolisaccaridosi e lo pseudoipoparatiroidismo di tipo 1b. Ulteriori caratteristiche cliniche che si possono riscontrare occasionalmente in pazienti affetti da LWD sono: quarto metacarpo/metatarso breve, coxa valga, radio e ulna/tibia incurvati, ipertrofia muscolare, esostosi prossimale della tibia/perone, anormale tuberosità dell'omero, anormale collo femorale (Figura 3). La LWD è quattro volte più frequente nelle femmine rispetto ai maschi. È doveroso sottolineare come il fenotipo femminile sia generalmente più grave, suggerendo un'influenza negativa degli estrogeni che, favorendo la fusione delle cartilagini di accrescimento, possono accelerare la fusione epifisaria prematura in soggetti LWD. Nonostante l'ampia variabilità fenotipica negli individui affetti, la statura media risulta sempre ridotta in maniera significativa nei pazienti con LWD con una altezza finale media di -2,3 SDS. Questo equivale a una riduzione in media di 18 cm per i bambini e 15 cm per le bambine.

La *Sindrome di Turner* (ST) è una malattia cromosomica associata alla perdita parziale o completa del cromosoma X. In circa il 60% dei casi il cariotipo è 45, XO; nella restante percentuale dei casi è presente mosaicismi 45, XO/46, XX o vi è un difetto strutturale del cromosoma X. La ST è quasi sempre associata alla perdita di un gene SHOX. I segni clinici più comuni sono la bassa statura e l'insufficienza

ovarica oltre che numerose malformazioni scheletriche. Le anomalie scheletriche si osservano invece con una frequenza minore, circa nel 35-60% delle pazienti affette da ST. Le anomalie più comuni sono: palato ogivale, cubito valgo, genu valgus e quarto metacarpo breve. Lo stesso gene SHOX sembra essere implicato nella genesi di queste alterazioni. Altre caratteristiche sono: scoliosi, micrognazia e, meno frequentemente, mesomelia e deformità di Madelung.

L'altezza media nei pazienti affetti da ST è inferiore di circa -3,2 SDS rispetto alla norma; è da sottolineare comunque che il deficit del gene SHOX rappresenta la principale, ma non unica, causa di bassa statura nei pazienti affetti da ST.

La *displasia mesomelica di Langer* (MLD) è caratterizzata da bassa statura grave (altezza inferiore a -2 SDS) associata a ipoplasia o aplasia dell'ulna e del perone. La riduzione dei segmenti mediani degli arti prende il nome di mesomelia. I pazienti con tale condizione clinica presentano un'altezza media inferiore di -6,18 SDS rispetto alla norma e spesso possiedono altre anomalie scheletriche associate come l'ipoplasia della mandibola, la deviazione ulnare delle mani, l'assottigliamento distale dell'omero.

I pazienti affetti da *bassa statura idiopatica* (Idiopathic Short Stature, ISS) sono invece caratterizzati da aspetto fisico e sviluppo neurocognitivo normali. La bassa statura idiopatica è per definizione di origine ed eziologia sconosciuta: test diagnostici di natura endocrinologica non rivelano alcuna anormalità e, in particolare, è escluso un deficit di GH. La scoperta di SHOX ha



Figura 3. Deformità di Madelung e ipertrofia muscolare in LWD [da Ross, et al. 2005].

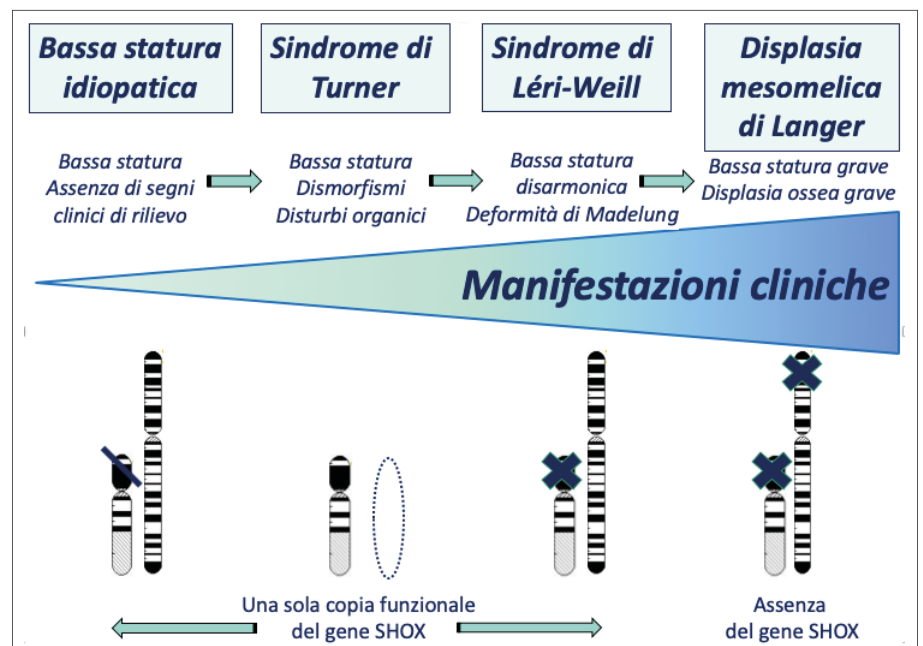


Figura 4. Correlazione genotipo-fenotipo.

TABELLA 2. Punteggio di Rappold [modificata da Rappold, et al.]		
VARIABILI ANTROPOMETRICHE	CRITERIO	PUNTEGGIO
BMI	> 50° c	4
Rapporto statura da seduto/statura	> 55,5%	2
Rapporto apertura delle braccia/statura	< 96,5%	2
SEGNI DISMORFICI		
Curvatura dell'avambraccio	Presente	3
Brevità dell'avambraccio	Presente	3
Dislocazione dell'ulna nel gomito	Presente	5
Cubito valgo	Presente	2
Ipertrofia muscolare	Presente	3
TOTALE		24



Figura 5. Radiografia di una mano normale (3 riquadri superiori) rispetto a quella di una mano patologica (3 riquadri inferiori).

fatto ipotizzare un probabile ruolo di questo gene nell'eziologia di ISS.

In letteratura sono stati pubblicati una serie di studi volti a valutare l'incidenza di mutazioni del gene SHOX nella ISS. Rappold, et al. hanno riscontrato un difetto del gene SHOX in circa il 2% dei bambini con bassa statura idiopatica. Secondo altri autori invece, la frequenza di mutazioni di SHOX nella ISS è più elevata, variando dal 7% al 12%, inclusa la nostra casistica.

Correlazione genotipo-fenotipo

La gravità delle manifestazioni fenotipiche degli individui con aploinsufficienza del gene SHOX è dose-dipendente (Figura 4), ma non sembra essere correlata alla tipologia di mutazione. Di fatto, identiche anomalie del gene SHOX sono state rile-

vate in pazienti con ISS, in pazienti con LWD in soggetti con statura normale. Inoltre, non sono state riportate sostanziali differenze fenotipiche tra i pazienti con mutazioni missenso e quelli con mutazioni non-senso o frameshift.

Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato che le delezioni delle regioni enhancer del gene SHOX siano in grado di causare fenotipi più gravi, Donze, et al. hanno riscontrato che i pazienti con delezioni della regione enhancer presentano lo stesso grado di bassa statura dei pazienti con difetti degli esoni di SHOX, hanno minore grado di disproporzione corporea e mostrano migliori risposte alla terapia con ormone della crescita (GH). Appare dunque evidente come vi sia un'ampia variabilità fenotipica tra

pazienti indipendentemente dalla regione del gene coinvolta.

Le condizioni ormonali, ancor prima del tipo di mutazione, sembrano determinare le conseguenze cliniche dell'aploinsufficienza SHOX; infatti, come anticipato, le manifestazioni cliniche dell'aploinsufficienza SHOX sono di solito più gravi nei bambini prepuberi e nei pazienti adulti di sesso femminile rispetto ai pazienti maschi adulti.

Diagnosi

La selezione dei pazienti per il test genetico di SHOX richiede pertanto il seguente iter diagnostico:

- attenta analisi della storia del paziente inclusa la storia familiare;
- valutazioni auxologiche/antropometriche;
- esame dei segni dismorfici (es. Madelung);
- esami radiologici.

Negli anni sono stati sviluppati sistemi di punteggio di supporto alla pratica clinica. Binder, et al. hanno proposto il rapporto tra arti e tronco [(lunghezza delle gambe + apertura delle braccia)/altezza seduta] come valido indicatore per l'esecuzione di test genetici per l'identificazione di mutazioni del gene SHOX.

Rappold, et al. hanno invece proposto uno score per individuare i soggetti candidati ai test genetici per aploinsufficienza SHOX (Tabella 2). In base allo score, totalizzando un punteggio superiore a 7, il tasso predittivo positivo per identificare una mutazione del gene SHOX è risultato del 19%, senza però considerare mutazioni a carico degli enhancer di SHOX a valle o a monte della sequenza codificante che, al momento dell'elaborazione dello score, non erano note. Di conseguenza la valutazione genetica è indicata per score di Rappold maggiore di 7.

Malaquias, et al. invece hanno dimostrato che la disproporzione corporea (in particolare il rapporto tra statura seduta e statura per età e sesso) è sufficiente per sospettare un'aploinsufficienza SHOX.

Per quanto riguarda gli esami radiologici, fondamentale risulta essere l'esecuzione di un RX mano-polso.

I tre segni radiologici cardine del deficit del gene SHOX e della LWD sono: l'acquisizione di una forma a triangolo dell'epifisi distale del radio, l'acquisizione di una forma a piramide del carpo con l'osso semilunare che ne va a costituire la punta e un'aumentata trasparenza radiografica maggiormente apprezzabile a livello del radio distale, precisamente sul lato ulnare in cui l'osso appare meno denso rispetto

all'altro lato. Si può notare la differenza tra la radiografia di una mano normale (3 riquadri superiori) e quella di una mano patologica (3 riquadri inferiori) (Figura 5). La diagnosi di deficit del gene SHOX viene stabilita in base alla positività a una delle seguenti indagini genetiche molecolari:

- una delezione in eterozigosi di SHOX (presente nell'80-90% delle persone colpite) che può comprendere tutte o parte delle sequenze SHOX o solo l'enhancer, lasciando SHOX intatto;
- una variante patogenetica in eterozigosi di SHOX (presente nel 10-20% delle persone colpite).

L'approccio ai test genetici molecolari può includere test genetici mirati e test genomici completi.

I test mirati ai geni richiedono chiaramente che il medico abbia un sospetto su quali geni siano probabilmente coinvolti, mentre i test genomici no. Ciò che deve guidare la scelta del test corretto è il fenotipo clinico dell'individuo che si intende analizzare. Poiché il fenotipo del deficit di SHOX è ampio, è probabile che le persone con i caratteri tipici della LWD vengano diagnosticati utilizzando una combinazione di analisi cromosomica microarray (CMA) e test genetici mirati all'analisi di singoli geni. Viceversa gli individui con bassa statura da deficit di SHOX in cui il fenotipo può essere indistinguibile da altri disturbi ereditari che si presentano con bassa statura (in particolare nella prima infanzia) hanno maggiori probabilità di essere diagnosticati mediante test genomici.

La tecnica MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) viene spesso utilizzata per lo screening iniziale delle anomalie SHOX perché consente di rilevare acquisizioni o perdite del numero di copie degli esoni e di sequenze geniche non codificanti conservate (conserved noncoding elements-CNE) in un singolo test. Il CGH-array viene invece utilizzato per confermare e caratterizzare le alterazioni identificate dall'MLPA.

Gestione dei bambini con anomalie del gene SHOX

Bassa statura

I bambini in età prepubere con bassa statura da alterata funzione del gene SHOX

confermata dall'analisi genetica possono beneficiare della terapia con ormone della crescita umano ricombinante (terapia rhGH) a una dose maggiore rispetto a quella prevista per i pazienti con deficit di GH isolato, in accordo con la nota AIFA 39 del 2014 (dose 50 µg/kg di peso corporeo al dì). Questo trattamento può portare a un guadagno di 7-10 cm nell'altezza finale. I risultati migliori sono stati ottenuti nei bambini trattati precocemente, pertanto l'individuazione precoce del deficit di SHOX (e della ST) nei bambini è di fondamentale importanza per migliorare significativamente la prognosi staturali di questi bambini. Le radiografie mano-polso per la determinazione dell'età ossea devono essere eseguite alla visita iniziale e ogni anno durante la terapia con rhGH per valutare la maturazione nel tempo, sino a raggiungimento della statura definitiva. Come codificato dalla legislazione italiana infatti, al raggiungimento dell'età di transizione, definita come l'età compresa fra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni, la terapia con GH non è più indicata.

Uno studio controllato randomizzato della durata di due anni ha dimostrato che il trattamento con rhGH ad alte dosi migliora la crescita (in termini di altezza finale) dei bambini con deficit di SHOX e delle bambine con sindrome di Turner in egual misura. La terapia con rhGH sembra essere scevra da effetti avversi, tuttavia i risultati del trattamento a lungo termine necessitano di essere valutati più approfonditamente con studi futuri. In ogni caso, il dosaggio non superiore a 50 µg/kg e l'attento monitoraggio dei livelli di IGF-1 sono efficaci nel ridurre o annullare gli effetti collaterali del trattamento con GH.

Dal momento che Donze, et al. hanno riferito che il trattamento con GH è risultato più efficace nei bambini con delezioni della regione di enhancer rispetto agli individui con anomalie intrageniche, i pazienti dovrebbero essere classificati in base al tipo di mutazione. Indipendentemente dal tipo di terapia effettuata, è opportuno monitorare ogni sei mesi l'accrescimento e i livelli di IGF-1 in un bambino con deficit di SHOX.

Deformità bilaterale dolorosa di Madelung

La gestione conservativa consiste nell'uso di supporti ortopedici (stecche da polso)

durante i periodi di maggiore disagio e l'utilizzo di dispositivi ergonomici come per esempio tastiere ergonomiche per il computer. Queste misure possono ridurre il dolore al polso e alla mano ma non migliorano la storia naturale della deformità. Sono state tentate diverse procedure operative per ridurre il dolore e ripristinare la funzionalità del polso. Sebbene per molti anni sia stato raccomandato di non operare fino alla maturità scheletrica per il timore che un intervento chirurgico in tenera età potesse causare ulteriori deformità, Vickers e Nielsen hanno riportato risultati incoraggianti per quanto riguarda la fisiolisi della porzione ulnare del radio e la sezione del legamento di Vickers (come ricordato, un legamento fibroelastico anormale che connette la metafisi ulnare anteriore del radio distale al carpo) in età infantile. Tuttavia, ad oggi, non è stata ancora determinata una procedura chirurgica ottimale per la deformità di Madelung. La risonanza magnetica, eseguita precocemente, potrebbe consentire una diagnosi tempestiva e la successiva rimozione del legamento di Vickers.

Conclusioni

SHOX è uno dei principali geni che regolano la crescita nell'uomo e la sua aploinsufficienza può essere alla base di bassa statura sia sindromica che non sindromica. Il suo deficit è correlato a un'ampia variabilità fenotipica. L'individuazione precoce di segni clinici caratteristici da parte del pediatra è fondamentale per la ricerca, mediante tecniche molecolari appropriate, dell'anomalia genetica implicata e per l'attuazione di interventi terapeutici e chirurgici tempestivi al fine di migliorare la qualità di vita dei giovani pazienti. Le sfide del futuro nella ricerca sul gene SHOX riguardano approfondimenti sul suo preciso ruolo nello sviluppo degli arti, nell'identificazione di ulteriori enhancer e nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche personalizzate.

L'articolo non è stato sottoposto contemporaneamente ad altra rivista e non vi sono conflitti d'interesse che sia necessario rendere noti.

✉ catenaro.milena@gmail.com

La bibliografia è consultabile online.

1. Benito-Sanz S, Royo JL, Barroso E et al. Identification of the first recurrent PAR1 deletion in Léri-Weill dyschondrosteosis and idiopathic short stature reveals the presence of a novel SHOX enhancer. *J Med Genet* 2012;49:442–50.
2. Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14.
3. Binder et al. Short Stature due to SHOX Deficiency: Genotype, Phenotype, and Therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75:81-9.
4. Donze SH, Meijer CR, Kant SG, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. *Eur J Endocrinol*. 2015 Nov;173(5):611-21.
5. Ellison et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997;6:1341–1347
6. Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJM, et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child*. 2005 Aug;90(8):807-12.
7. Fukamia M, et al. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Non syndromic Short Stature. *Mol Syndromol* 2016;7:3-11.
8. Iughetti L, Bernasconi S, Caruso-Nicoletti E et al. Il deficit del gene SHOX come causa di bassa statura. *Medico e Bambino* 2011;30:367-73
9. Kang MJ. Novel genetic cause of idiopathic short stature. *Apem*, 2017
10. Kurnaz E, et al. SHOX gene deletion screening by FISH in children with short stature and Madelung deformity and their characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:1273-8
11. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:449–56.
12. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev*. 2016;37:417–48.
13. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, et al. Deletion of the SHOX gene in patients with short stature of unknown cause. *Am J Med Genet A* 2003;119:293-6.
14. Munns CJ, Haase HR, Crowther LM et al. Glass IA, Batch JA: Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4130–5.
15. Nutrition Interventions for Children with Special Health Care Needs. WA State DOH, 2001.
16. Oostdijk W, Grote FK, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res*. 2009;72(4):206-17.
17. Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, et al. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet*. 2001 Dec 15;10(26):3083-91.
18. 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;44:306–13.
19. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):499-507.
20. Ross JL, Scott CJ, Marttila P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5674-80.