

Accelerazione improvvisa dell'età ossea nel bambino prepubere. Quali le possibili cause?

Brunetto Boscherini¹, Marco Cappa², Chiara Minotti³

¹Già Ordinario di Clinica Pediatrica Università di Roma Tor Vergata; ²Pediatra Endocrinologo, Unità di Ricerca su Terapie Innovative in Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ³Specializzanda in Genetica, Università di Roma Tor Vergata

Giorgio è inviato all'età di 6 anni 6 mesi dal pediatra di famiglia al pediatra endocrinologo per scarso accrescimento staturale e qualche nota dismorfica del volto. Secondogenito di genitori non consanguinei. La sorella maggiore è in buona salute. Padre alto 177 cm, madre 161 cm, menarca anni 11 e mezzo. Bersaglio genetico cm 175,5 (50° pc). Non risultano patologie importanti nell'anamnesi familiare. Gravidanza decorsa regolarmente, parto indotto a 39 settimane per sofferenza fetale; il periodo neonatale è decorso senza complicazioni. Alla nascita kg 2650, cm 49. Circonferenza cranica non nota. Secondo la madre l'accrescimento nei primi anni di vita è stato regolare. Modesto ritardo dello sviluppo psicomotorio: prime parole dopo l'anno, deambulazione autonoma a 17 mesi. È seguito presso la neuropsichiatria infantile per "ritardo di sviluppo e lieve disabilità intellettiva (QI 63) e problemi comportamentali" ed è in trattamento fisioterapico di psicomotricità. Inoltre, è seguito in broncopneumologia per episodi di asma bronchiale e dagli oculisti per un modesto strabismo. I genitori riferiscono che Giorgio, visitato all'età di 5 anni e 6 mesi, aveva una statura di cm 101,9 (3° pc), un peso di kg 17,5 e una età ossea 4 anni e 6 mesi. Date le note dismorfiche del volto erano stati consultati due genetisti che non hanno formulato un sospetto diagnostico. La CGH array era risultata negativa. All'esame obiettivo (6 anni e 6 mesi) le condizioni generali e di nutrizione sono buone, rapporto arti/tronco conservato. Si notano alcune modeste dismorfie del volto, lieve strabismo e modesto ritardo di sviluppo cognitivo. L'esame dei vari organi e apparati è negativo. Statura cm 107 (3° pc, 10 cm sotto il bersaglio genetico), peso kg 21, BMI 15 (25° pc). L'età ossea risulta di 5 anni e mezzo (1 anno inferiore all'età cronologica). Il pediatra endocrinologo decide di ricontrollare la crescita staturale a distanza di 6-12 mesi. In realtà il bambino viene rivisitato all'età di 8 e 4 mesi. Il periodo tra le due visite è decorso senza particolari eventi. Persistono le dismorfie, rapporto tronco/arti regolare, genitali prepuberi. Statura cm 123 (10° pc, entro il bersaglio genetico), peso kg 25, BMI 16,6 (25°-50° pc), circonferenza cranica cm 52,5 (50° pc). L'età ossea risulta di 10 anni, quasi 2 anni superiore alla cronologica. Riassumendo: statura ai limiti bassi della norma, alcune note dismorfiche, modesto ritardo psicomotorio e cognitivo,

rapida accelerazione dell'età ossea che da ritardata di 1 anno sia all'età di 5 anni e 6 mesi che a 6 anni e 6 mesi è diventata superiore di quasi 2 anni a 8 anni e 4 mesi con conseguente peggioramento della prognosi della statura finale (vedi **Figura 1**).

George is referred at age 6 years 6 months from family pediatrician to a pediatric endocrinologist for poor statural growth and some facial dysmorphic notes. Second child of non consanguineous parents. Older sister is in good health. Father 177 cm tall, mother 161 cm, menarche 11 1/2 years. Genetic target cm 175.5 (50° pc). No major pathologies in family history. Pregnancy passed regularly, induced delivery at 39 weeks due to fetal distress; neonatal period progressed without complications. At birth kg 2650, cm 49. Head circumference unknown. According to the mother, growth in the first years of life was regular. Modest delay in psychomotor development: first words after one year, independent walking at 17 months. He is followed in Child Neuropsychiatry for "developmental delay and mild intellectual disability (IQ :63) and behavioral problems" and is undergoing psycho-motor physiotherapy treatment. He is also being followed in Broncho Pneumology for episodes of bronchial asthma and by ophthalmologists for modest strabismus.

The parents report that George, seen at age 5 years and 6 months, had a stature of 101.9 cm (3° pc), a weight of 17.5 kg, and a bone age 4 years and 6 months.

Given the dysmorphic facial notes, two geneticists had been consulted who did not make a diagnostic suspicion. CGH array was negative.

On objective examination (6 years and 6 months), general and nutritional conditions are good, preserved limb/trunk ratio. Some modest facial dysmorphism, mild strabismus and modest delay in cognitive development are noted. Examination of the various organs and apparatuses is negative.

Height 107 cm (3° pc, 10 cm below genetic target), weight 21 kg, BMI 15 (25° pc). Bone age found to be 5 1/2 years (1 year below chronological age). The pediatric endocrinologist decides to recheck statural growth at 6 to 12 months.

In fact, the child is revisited at ages 8 and 4 months. The period between the two visits has progressed without any particular events. Dysmorphism persists, regular trunk/limb ratio, prepubertal genitalia. Height 123 cm (10° pc, within genetic target), weight 25 kg, BMI 16.6 (25°-50° pc), head circumference 52.5 cm (50° pc). Bone age: 10 years, almost 2 years higher than chronological age.

*Conclusions: stature at low limits of normal, some dysmorphic notes, modest psychomotor and cognitive delay, rapid acceleration of bone age, which at age 5 1/2 years and at 6 years 6/12) 1 year lower than chronological became at 8 years 4 months almost 2 years higher resulting in worsening prognosis of final stature (see **Figure 1**).*

L'accelerazione dell'età ossea (AEO) si può osservare in alcune condizioni nelle quali la prognosi della statura finale rimane invariata in quanto si associa a un corrispondente incremento della velocità di crescita staturale. Questo particolare comportamento auxologico si osserva nel bambino che nel corso di alcuni mesi o anni aumenta molto di peso oppure in quello che svilupperà una "pubertà anticipata", in genere familiare, condizione benigna anche per quanto riguarda la statura definitiva.

Al contrario, nelle seguenti condizioni l'AEO comporta un peggioramento della prognosi della statura definitiva in quanto all'AEO corrisponde un incremento relativamente minore della statura:

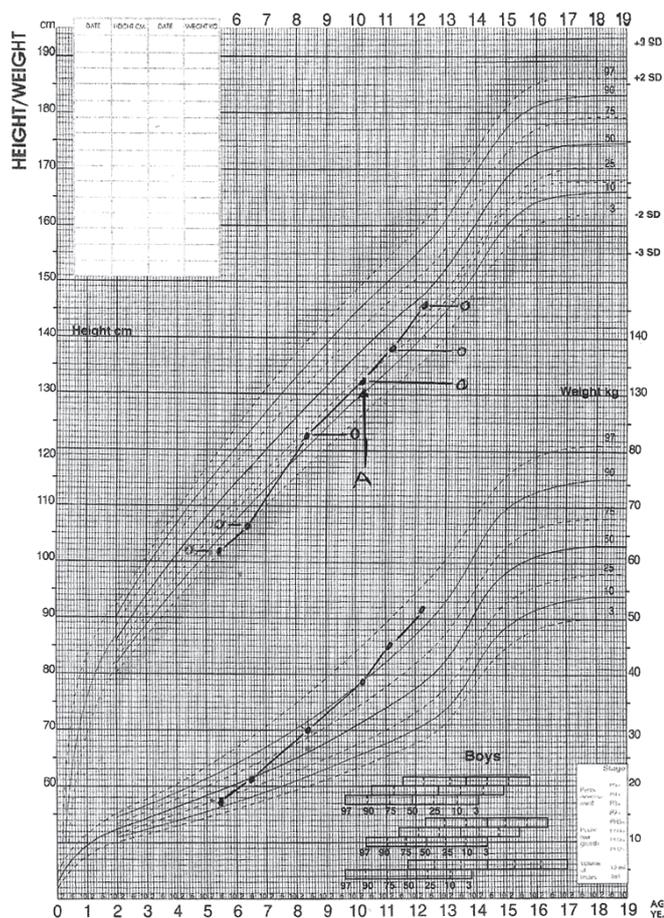


Figura 1. Curva di crescita nel nostro bambino: la prognosi della statura definitiva valutata nel tempo mediante le variazioni della statura in rapporto non all'età cronologica ma a quella scheletrica (o) dimostra un progressivo miglioramento della prognosi della statura definitiva dopo l'inizio della terapia con anastrozolo. Una valutazione più precisa (ed espressa in cm) della prognosi della statura definitiva si ottiene utilizzando le tabelle contenute nell'Atlante di Greulich e Pyle. ● età staturale; ○ età ossea; A anastrozolo.

1. trattamento con testosterone o con anabolizzanti steroidei (in realtà oggi eccezionalmente usati nel bambino prepubere);
2. pubertà precoce centrale;
3. pseudo pubertà precoce di origine gonadica o surrenalica;
4. mutazione del gene ACAN;
5. bambini nati SGA.

Ritorniamo al nostro bambino

Il particolare comportamento dell'età ossea che da ritardata di 1 anno sia all'età di 5 anni e 6 mesi che a 6 anni e 6 mesi è diventata superiore di quasi 2 anni a 8 anni e 4 mesi, in un bambino prepubere con statura ai limiti bassi della norma e modeste dismorfie facciali faceva sospettare la mutazione del gene ACAN.

Il successivo decorso avvalorava il sospetto diagnostico, infatti, l'AEO persisteva tanto che a 10 anni e 3 mesi (cm 132, kg 38,7, BMI 75°-90° pc) l'età ossea era di 13 anni e 6 mesi con peggioramento progressivo della prognosi della statura definitiva [Figura 1].

A una più approfondita rivalutazione le note dismorfiche risultavano: sinofria, distopia dei canti interni, ipertelorismo, fessure palpebrali strette e a mandorla, piramide nasale dritta, ponte nasale alto, padiglioni auricolari dritti, anterorotati, attaccatura bassa dei capelli sulla nuca; l'aspetto era armonico, l'unica anomalia corporea era un basso impianto dell'ombelico. Persisteva un modesto ritardo cognitivo. Da segnalare l'assenza di sintomi di iperandrogenismo o di pubertà precoce iso- o eterosessuale.

Poiché all'età di 10 anni e 3 mesi oltre al peggioramento della prognosi della statura definitiva si rilevava anche un aumento del volume testicolare (4 ml), che indicava l'inizio della pubertà, si decideva di richiedere una indagine genetica più approfondita (Next-Generetion Sequencing, NGS) e di iniziare la terapia con un inibitore dell'aromatasi (anastrozolo, 1 mg/die), farmaco che si oppone alla formazione degli estrogeni dagli

androgeni e di conseguenza a una ulteriore accelerazione della maturazione scheletrica.

Ai successivi controlli, a 11 e 2 mesi e 12 anni e 2 mesi, si constatava che l'età ossea era rimasta invariata a 13 anni e 6 mesi, fatto che aveva permesso il ritorno della prognosi della statura definitiva nell'ambito della norma (vedi Figura 1 e Tabella 1). Nello stesso periodo i caratteri sessuali puberali erano progrediti (pubarca IV stadio, volume testicolare 20 ml) e la statura aveva raggiunto il 25° pc. L'indagine genetica Next-Generetion Sequencing (NGS) rilevava poi la mutazione non del gene ACAN, come avevamo supposto, ma di KMT2A, suggerendo quindi che anche altri geni possono essere responsabili della "sindrome da mutazione del gene ACAN".

La sindrome da mutazione del gene ACAN

Il gene ACAN (cromosoma 15q26.1) codifica per la proteina Aggrecan che è la componente maggiore della matrice extracellulare della cartilagine di accrescimento delle ossa e della cartilagine articolare. La mutazione eterozigote con perdita di funzione di ACAN (trasmissione autosomica dominante) determina la sindrome caratterizzata da grave deficit staturale associato ad AEO, e, a volte, da anomalie osteo-articolari, come displasia spondiloepifisaria, osteocondrite disseccante e osteoartrite.

Durante il periodo prepuberale il deficit staturale è variabile, può mancare, essere modesto oppure notevole tanto da raggiungere le -4 DS; l'età ossea può essere inizialmente normale o ritardata ma poi subisce un'accelerazione, come farebbe presumere la frequente constatazione dell'età ossea avanzata negli anni appena precedenti l'inizio della pubertà. Durante il periodo puberale si verifica, dopo un ridotto spurt puberale, una progressiva decelerazione della velocità di crescita staturale con cessazione della crescita staturale in genere intorno a 12-13 anni. La saldatura prematura delle cartilagini di accrescimento è la conseguenza dell'eccessiva maturazione scheletrica. La statura definitiva è costantemente bassa, valori medi di cm 156 (-2,9 DS) nei maschi e cm 143,9 (-3 DS) nelle femmine. Alcune modeste dismorfie cranio-facciali sono descritte nella letteratura occidentale ma possono anche mancare come viene riportato nella popolazione cinese; quelle più frequenti sono ipoplasia medio-facciale (bozze frontali prominenti, radice del naso piatta, filtrum lungo), punta del naso larga, orecchie anteverse e collo corto. Le anomalie corporee più frequenti sono: brachidattilia, alluce largo, scoliosi lombare. In genere lo sviluppo cognitivo è normale.

La mutazione del gene ACAN è stata identificata anche in bambini precedentemente diagnosticati come "Bassa Statura Idiopatica" e anche nel 3,8% dei bambini nati SGA che presentavano oltre al deficit staturale anche l'età ossea avanzata.

Un deficit di GH nei soggetti con la sindrome da mutazione di ACAN è stato trovato solo in alcuni pazienti e la terapia con GH avrebbe dato buoni risultati ma il giudizio sulla sua efficacia è al momento sospeso.

L'associazione di inibitori della maturazione scheletrica (anastrozolo) o della pubertà (GnRH analoghi) con GH è risultata efficace in qualche esperienza ma sono necessari risultati a lungo termine.

Tabella 1. Prognosi della statura definitiva prima e dopo terapia con anastrozolo (secondo le tabelle nel bambino con età ossea accelerata di 1 o più anni*)

Età cronologica (anni)	Statura (cm)	età ossea (anni)	% statura definitiva (cm)	prognosi statura definitiva (In base all'età ossea)
10 3/12	132,6	13,6 /12	87,5	151
dopo ANASTRAZOLO, 1 mg/die				
12 2/12	146,1	13,6	87,5	166,8

* Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, California 1950.

Rivalutazione critica del nostro caso

Il nostro bambino presenta tutte le caratteristiche auxologiche descritte nella mutazione di ACAN, anche se la mutazione di cui è portatore riguarda un gene diverso da ACAN; se ne differenzia solo per il modesto ritardo cognitivo e per le diverse dismorfie facciali. La terapia con un inibitore dell'aromatasi ha migliorato la prognosi della statura definitiva. Il nostro caso dimostra l'importanza del riconoscimento di questa sindrome recentemente descritta, perché permette di instaurare una terapia, peraltro non ancora standardizzata, nel tentativo di migliorare il raggiungimento di una statura finale accettabile.

Cosa abbiamo imparato?

A ogni bambino che nel periodo prepuberale presenta una statura intorno a -2 DS deve essere sempre richiesta e ripetuta annualmente l'età ossea.

La valutazione della prognosi della statura definitiva ha un valore approssimativo ma è ugualmente utile se effettuata nel tempo e nello stesso individuo.

Un approfondimento diagnostico è sempre necessario se l'accelerazione dell'età ossea indica un peggioramento della prognosi della statura definitiva: tra le possibili cause va considerata anche la mutazione del gene ACAN o, eccezionalmente, di un altro gene. ■

Bibliografia

- Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 1;102(2):460-469.
- Deng S, Hou L, Xia D, et al. Description of molecular and phenotypic spectrum in chinese patients with aggrecan deficiency: novel ACAN heterozygous variants in eight Chinese children and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 28;13:1015954.
- Van der Steen M, Pfundt R, Maas SJWH, et al. ACAN gene mutations in short children born SGA and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102(5):1458-1467.

brunetto_boscherini@fastwebnet.it

blister

Il colloquio motivazionale dentro la borsa del medico

Una revisione sistematica ha selezionato 26 RCT con lo scopo di valutare l'efficacia del colloquio motivazionale nella gestione del sovrappeso e obesità nei bambini e adolescenti. Dai risultati si rileva l'efficacia dell'intervento nell'81% degli studi; in particolare il 71% è risultato efficace nel cambiamento dei comportamenti salutari e il 65% dei trial ha conseguito un effetto positivo negli obiettivi clinici o nelle misure antropometriche. Inoltre il 71% degli interventi ha riportato effetti benefici in ambito psicosociale (depressione, autoefficacia, qualità di vita). In 6 studi il colloquio motivazionale è stato svolto con gli adolescenti in assenza dei genitori con ottimi risultati. Il training per il professionista, nella maggior parte dei casi pediatri delle cure primarie, ma anche psicologi, infermiere e dietiste, ha comportato un impegno dalle 16 alle 80 ore [1]. In cosa consiste questo stile di comunicazione tra medico e famiglia? Il colloquio motivazionale è un approccio di confronto tra genitore/paziente e professionista basato sul riconoscimento della volontà di cambiamento e sulla contrattazione degli obiettivi da raggiungere. L'obiettivo deve essere concreto, raggiungibile, verificabile e caratterizzato in forma precisa all'interno delle diverse e possibili forme di intervento, dalla dieta alla attività fisica alle modificazioni del comportamento per gli stili salutari di vita. Il punto cruciale di questo colloquio ambulatoriale è l'assenza di prescrizione, l'inesistenza di intento persuasivo da parte del medico che, invece, deve riconoscere nella famiglia o nella persona uno stato contemplativo, ossia una disposizione a contemplare la possibilità di un cambiamento e a riconoscere, all'opposto, uno stato di pre-contemplazione, ossia il rifiuto di prendere in considerazione l'ipotesi di modificare il proprio comportamento oppure una resistenza troppo alta a un possibile cambiamento. Il colloquio motivazionale quindi è uno stile di colloquio centrato sul paziente e sulle sue possibilità ("Che cosa può fare quella famiglia?"), al contrario dei colloqui direttivi centrati sul medico o sul sapere scientifico ("Deve camminare per 10mila passi e non mangiare il gelato"), spesso destinati ad aumentare la resistenza al cambiamento. Nel colloquio motivazionale al medico è chiesto di sospendere i propri giudizi e di avere un ascolto riflessivo con lo scopo di convalidare l'intesa e contribuire al clima di fiducia tra paziente e medico. Ecco perché, tra lo stetoscopio e il tampone faringeo, non deve mancare il colloquio motivazionale tra gli attrezzi del pediatra.

- Lutaud R, Mitilian E, Forte JB, et al. Motivational interviewing for the management of child and adolescent obesity: a systematic literature review. *BJGP Open.* 2023 Jul 4:BJGPO.2022.0145.