

1 INTRODUZIONE

1.1 Inquadramento

La discondrosteosi di Leri e Weill (LWD) è una rara displasia scheletrica ereditaria autosomica dominante, causata nel 60% dei casi dall'aploinsufficienza del gene SHOX, mentre nel restante 40% dei casi sono responsabili altre anomalie genetiche. È caratterizzata da bassa statura sproporzionata, brachimelia mesomelica (Fig. 1) (accorciamento dei segmenti mediali della ossa lunghe degli arti) e deformità ossea tipica dell'avambraccio, di severità variabile, descritta per la prima volta da Leri e Weill nel 1929; questa deformità, consiste in un accorciamento e incurvamento del radio e di conseguenza l'ulna è più lunga rispetto al radio con sublussazione e dislocazione dorsale dell'unione distale di radio-ulna, conosciuta anche come Deformità Madelung (Fig 2) (prende il nome da Madelung, il medico che per primo la descrisse e la studiò nel 1878). Cambiamenti simili, ma molto lievi

possono essere presenti all'arto inferiore. Gli arti, a causa di un ipoevolutismo più accentuato a livello dei segmenti intermedi - micromelia mesomelica - appaiono corti e larghi.

La spina dorsale, il torso e il cranio sono normali. Comune è valgismo vero. Altri segni possono includere scoliosi, aumento dell'arco del palato, esostosi della tibia, anca vara e può essere presente aumento della massa muscolare (soprattutto nei maschi).

Le capacità intellettive non sono compromesse. La statura è così ridotta tra 137 cm e 152 cm negli adulti.

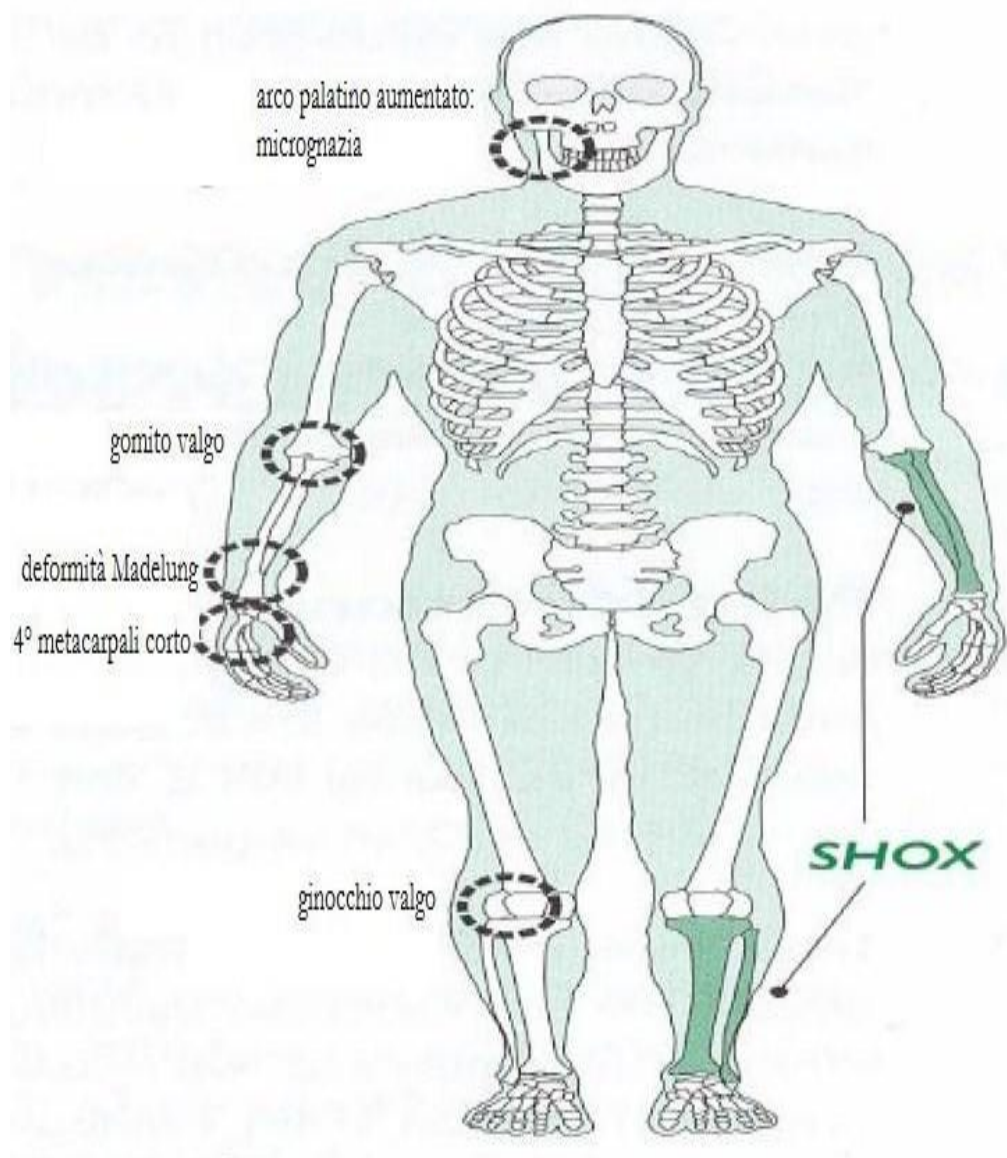


Fig. 1 – Bassa statura mesomelica

L'espressione della sindrome di Leri-Weill può variare nei diversi individui, anche se il quadro clinico è di solito più grave nelle femmine, le quali inoltre, manifestano più spesso Deformità

Madelung dell'avambraccio. Si è visto che le femmine hanno una predominanza di 4:1 sui maschi. Recenti studi fanno pensare che la differenza di gravità tra maschi e femmine e la presenza costante di Deformità Madelung nelle femmine sia dovuta all'influenza degli ormoni sessuali nell'utero o dei geni legati al cromosoma X. Oltre alla LWD, la Deformità Madelung può essere associata ad una varietà di patologie che include acondroplasia, esostosi multiple, malattia di Ollier e Sindrome di Turner.

Radiogrammi hanno rilevato che nella Deformità Madelung, l'incurvamento del radio e/o dell'ulna formano una configurazione a "V" tra le loro estremità distali. Il processo stiloideo ulnare è di solito dislocato posteriormente. Negli arti inferiori tibia e perone sono corti (con l'ultima più severamente affetta). La Deformità Madelung, per lo più bilaterale ma asimmetrica nella severità, è essenzialmente caratterizzata da una deformità dell'articolazione radiocarpica per emiatrofia della porzione interna delle epifisi distali del radio con conseguente alterazione della linea articolare, che si presenta molto obliqua in direzione lateromediale e

dorsoventrale. Ne deriva che tutto il carpo e quindi la mano, sono collocati su un piano più ventrale rispetto all' avambraccio facendolo risultare accorciato, limitando così i movimenti del polso. L'ulna, nella sua porzione distale, è abnormemente sporgente sul dorso; la diafisi radiale presenta, infine, una curvatura a largo raggio a convessità posteroesterna. L'asse della mano non si continua con quello dell'avambraccio, il polso assume una deformità a baionetta a causa della lussazione dorsale dell'epifisi distale dell'ulna e lo spostamento volare di tutto il carpo. A seguito di queste alterazioni del radio, la prima fila delle ossa carpali non è più disposta con la caratteristica curvatura a largo raggio, bensì forma un'ogiva il cui apice è costituito dal semilunare che si incunea nello spazio radio-ulnare abnormemente largo. In proiezione laterale si rivela la lussazione dorsale dell'epifisi distale dell'ulna che viene così a perdere i suoi normali rapporti con il carpo. In proiezione anteroposteriore si nota che il radio è incurvato sul piano frontale; a causa di ciò vi è un allargamento dello spazio

interosseo radio-ulnare. Più frequentemente si manifesta in modo completo solo all'epoca della pubertà.

La LWD è spesso diagnosticata nella tarda infanzia o prima adolescenza. La bassa statura è presente fin dalla nascita, dovuta all'accorciamento delle ossa dell'avambraccio e delle gambe; mentre la tipica Deformità di Madelung si sviluppa durante la medio-tarda infanzia e forse progredisce durante la pubertà. Inizia con dolenza e sensazione di stanchezza riferite al polso, in seguito il polso appare aumentato di volume per le alterazioni scheletriche che si vanno accentuando. Con il progredire degli anni la sintomatologia dolorosa si stabilizza, mentre si accentua l'impotenza funzionale della mano, soprattutto per quanto riguarda i movimenti di estensione del polso e di pronosupinazione.

Si manifesta in modo completo solo all'epoca della pubertà, con artralgie nelle articolazioni coinvolte, indicando che questa malattia, come tante altre displasie scheletriche, predispone alla malattia degenerativa delle articolazioni.

Determinante per la diagnosi di Deformazione di Madelung è il quadro radiografico nel quale l'epifisi distale del radio si presenta con ipoplasia nella sua porzione interna, per cui la superficie articolare radiocarpica è fortemente inclinata dall'esterno all'interno ed, in minor grado, dall'alto al basso. Nei soggetti giovani si osserva in genere una marcata riduzione dell'altezza della cartilagine di accrescimento; in alcuni casi si nota una precoce fusione della metafisi con l'epifisi.

Le caratteristiche radiologiche della deformità di Madelung sono:

- 1) incurvamento e accorciamento del radio in relazione con l'ulna
- 2) sublussazione dorsale dell'ulna
- 3) lussazione dell'epifisi radiale distale
- 4) dislocazione posterolaterale del processo stiloideo del radio
- 5) triangolarizzazione delle ossa carpali



Fig. 2 – curvatura laterale e dorsale del radio accorciato nella deformità Madelung

Se la Deformità di Madelung è severa (dolore, limitato movimento del polso, antiestesismo del polso), potrebbe essere richiesto un intervento chirurgico correttivo con il riallineamento dell'epifisi radiale distale ed epifisiodesi dell'ulna distale per prevenire un'ulteriore sovracrescita. L'intervento è consigliabile effettuarlo solo

dopo maturità scheletrica avvenuta, poiché se praticato troppo presto potrebbe aversi una persistenza del disturbo di crescita. Inoltre, spesso la sintomatologia dolorosa, tende a regredire spontaneamente con la crescita. Comunque, una completa correzione della situazione anatomica è alquanto impossibile.

La Discondrosteosi di Leri-Weill, nella sua forma omozigotica, rappresenta la Sindrome di LANGER, rara displasia mesomelica, caratterizzata da bassa statura grave e ipoplasia o aplasia dell'ulna e del perone, mentre radio e tibia sono spesso corti, tozzi e curvi.

La displasia mesomelica di Langer, anche detta nanismo mesomelico di Langer, è stata descritta per la prima volta nel 1935 e si differenzia dalla DLW per la maggiore gravità dei segni clinici e dei reperti radiologici. La bassa statura è più marcata e si associano mesomelia ed anomalie scheletriche. La prevalenza non è ancora precisamente nota, sebbene siano stati segnalati circa 50 casi in letteratura. I pazienti non presentano alcuna copia funzionale del gene SHOX a causa della perdita di entrambi gli alleli e la malattia viene trasmessa come carattere

pseudoautosomico recessivo. I figli di un paziente affetto hanno il 50% di possibilità di ereditare la mutazione, mentre se sono affetti entrambi i genitori i figli nel 50% dei casi ereditano la displasia, nel 25% dei casi ereditano la Sindrome di Leri-Weill e nel 25% dei casi non ereditano nessuna delle due malattie. I principali tratti fenotipici di questa Sindrome sono rappresentati da un grave deficit staturale con spiccata sproporzione degli arti superiori e inferiori e deformità scheletriche di varia entità tra cui micrognatia, ipoplasia ulnare, accorciamento di radio e tibia, talora malformazione o saldatura dei segmenti ossei, deformazione della testa dell'omero, angolazione dei tre quarti prossimali del radio, distorsione carpale, accorciamento del collo del femore, agenesia o ipoplasia della metà prossimale del perone e lordosi lombare. Diversamente dalla Sindrome di Leri-Weill, la Deformità Madelung non rappresenta una caratteristica tipica della displasia di Langer. Inoltre, raramente si associano altre anomalie e l'intelligenza è nella norma nella quasi totalità dei casi. Gli aspetti clinici che permettono di distinguere la displasia di Langer dalle Sindrome di Leri-Weill

sono la spiccata mesomelia degli arti, la sproporzione del perone rispetto alla tibia e la micrognazia. Anche in questo caso la diagnosi viene posta sulla base delle caratteristiche cliniche e dei reperti radiologici e viene confermata mediante indagini genetiche. La Sindrome di Leri-Weill è relazionata, insieme alla Sindrome di Turner, al deficit di GH e all'ipocondroplasia, alle sindromi da bassa statura.

La diagnosi di DWL si basa sul quadro clinico e sui segni radiologici e può essere confermata dalle analisi molecolari (mediante markers micro satelliti, FISH o, preferibilmente, MLPA per le delezioni in PAR 1, HRM - High Resolution Melting - DHPLC e/o sequenziamento del DNA per mutazioni puntiformi, le piccole delezioni e le inserzioni di SHOX). La diagnosi differenziale si pongono con le altre patologie da aploinsufficienza di SHOX. E' possibile la diagnosi prenatale laddove la mutazione è identificata, tramite amniocentesi. La presa in carico comprende

il monitoraggio regolare, che prevede le valutazioni bisannuali dell'altezza e le radiografie annuali del polso.

Il trattamento della bassa statura associata ad alterazioni del gene SHOX, prevede l'utilizzo del GH che si è rivelato essere efficace.

Studi clinici randomizzati multicentrici condotti su ampie popolazioni hanno dimostrato che nei soggetti affetti da anomalie del gene SHOX la somministrazione del GH induce un marcato incremento della velocità di crescita dopo due anni di terapia. In particolare, le alterazioni in eterozigosi del gene SHOX determinano un deficit di crescita che risponde alla terapia ormonale con GH; al contrario, difetti in omozigosi causano un grave deficit accrescitivo con anomalie scheletriche che possono non rispondere alla terapia con GH. Inoltre, sono stati effettuati tentativi terapeutici ad inizio pubertà finalizzati al mantenimento del potenziale di crescita durante lo sviluppo puberale; tali schemi terapeutici prevedono l'utilizzo combinato di GH e di analoghi dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH_a), nei pazienti puberi, per prevenire il rallentamento dello scatto della crescita