

TESI DI MELANIA VELLA

RITARDI STATORALI DA CAUSE GENETICHE: DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA PEDIATRICA

Con il termine ritardo staturale o bassa statura si indica una statura uguale o inferiore al 3° centile e con velocità di crescita inferiore al 25° centile, valutata in età evolutiva.

Quadri clinici caratterizzati da dismorfismi e ritardo staturale possono essere sostenuti, come dimostrato dal nostro lavoro, da alterazioni cromosomiche, genetiche ed epigenetiche ed in tali situazioni l'apporto delle nuove tecniche di citogenetica e genetica molecolare (array-CGH, next generation sequencing, etc.) può rivelarsi determinante per una precisazione etiologica e per una valutazione della correlazione genotipo-fenotipo, anche in termini di evoluzione della storia naturale e di follow-up. In particolare, le indagini genetiche del campione di pazienti oggetto di studio ha rilevato la presenza di:

- aneuploidie cromosomiche, rilevate mediante lo studio del cariotipo: monosomia del cromosoma X, 45X0, nella S. di Turner, cariotipo a mosaico 45XO/46XY (del Y) nella disgenesia gonadica mista

- disordini dell'imprinting rilevato mediante il test di metilazione: l'UDP 7 nella S. di Silver Russell

- mutazioni monogeniche rilevate mediante sequenziamento del DNA: la mutazione in eterozigosi nell'esone 2 del gene MEK1 che causa la sost. Aminoacidica p.Asp67Asn, la sostituzione nucleotidica in eterozigosi nell'esone 4 del gene PTPN11, risultante in un cambio aminoacidico glutammato>aspartato, responsabili entrambe di S. di Noonan e la delezione *de novo* in eterozigosi della regione codificante del gene JAG1, dall'esone 1 all'esone 26, responsabile di S. di Alagille

- riarrangiamenti cromosomici criptici rilevati mediante array-CGH: delezione parziale del braccio lungo del cromosoma 22 che si estende per circa 2,5 Mb della regione 22q11.21 nella S. di DiGeorge, delezione parziale del braccio corto di un cromosoma X che si estende per circa 2,7 Mb nella S. MICPH, microdelezione della regione 15q11-q13 dovuta a delezione *de novo* di tipo 1 nella S. di Prader-Willi.

L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di descrivere le correlazioni fenotipo-genotipo quindi delineare un profilo clinico che possa essere correlato alle alterazioni genetiche identificate nei pazienti, consentire una migliore e precoce definizione diagnostica delle patologie e delle loro possibili complicanze e terapie e offrire una consulenza genetica familiare per l'eventuale rischio di ricorrenza della patologia osservata.

