

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



*Corso di laurea magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia*

TESI DI LAUREA

Composizione corporea in una coorte monocentrica di pazienti pediatrici  
acondroplasici: rischio cardio-vascolare precoce al di là della bassa statura?

Relatore

*Prof.ssa Natascia Di Iorgi*

Candidato

*Andreina Conte*

Anno accademico 2021-2022

## ABSTRACT

**OBIETTIVI:** Valutare in una coorte di soggetti con acondroplasia (Ach): la composizione corporea mediante Dual x-ray absorbiometry (DXA) e la sua relazione con il BMI secondo le curve di riferimento per patologia; parametri glucometabolici; impedenziometrici (BIA) e la relazione tra composizione corporea mediante DXA e BIA e il metabolismo gluco-lipidico.

**METODI:** Sono stati raccolti trasversalmente dati clinici (BMI SDS sec Hoover-Fong-USA e sec Merker- Europa) biochimici relativi al metabolismo gluco-lipidico e densitometrici mediante DXA (Lunar Prodigy, GE) di 27 pts (15M,12F) di età media di  $10,8\pm 4,0$  anni; misure BIA (InBody770) sono state ottenute in 11 pts (6M, 5F). Dodici soggetti avevano subito decompressione cervico-midollare (DCM) ad un'età media di  $3,1\pm 5,5$ anni. I dati sono stati analizzati in base a: sesso, BMI sec H-F (obesi/non obesi), DCM (si/no) e nel sottogruppo con BIA.

**RISULTATI:** F e M e soggetti con DCM si/no erano comparabili per tutte le valutazioni. Otto Ach (4F,4M, età media  $13,7\pm 4,7$  anni) erano obesi e presentavano rispetto ai non obesi elevazione della glicemia ( $p=0,04$ ), insulina ( $p=0,02$ ), GPT ( $p=0,06$ ) e riduzione dell'HDL ( $p=0,1$ ). Dimostravano, inoltre, alla DXA, una massa grassa % patologica ( $p<0,0001$ ), con alto rapporto massa grassa tronco/massa grassa totale ( $p<0,0001$ ) e alterazioni impedenziometriche suggestive di elevata adiposità viscerale con massa grassa segmentale tronco % elevata ( $p=0,004$ ) e un metabolismo basale ridotto ( $p=0,02$ ). Analisi di correlazione dimostrano relazioni più forti tra fattori di rischio glucometabolici e parametri di composizione corporea ottenuti mediante DXA e/o BIA, rispetto al BMI.

**CONCLUSIONI:** Lo studio pilota ha rilevato che il 30% della popolazione pediatrica Ach è affetta da obesità e presenta fattori di rischio cardio-vascolare precoci all'età di 10 anni; dimostra, inoltre, che la valutazione della composizione corporea mediante DXA e/o BIA risulta promettente nella definizione di tale rischio.

## *INDICE*

<b>1.INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>1.1 Acondroplasia: generalità</b> .....	1
1.1.1 Epidemiologia e storia .....	1
1.1.2 Genetica .....	1
1.1.3 Presentazione fenotipica .....	5
1.1.4 Complicazioni, comorbidità associate e mortalità .....	7
<b>1.2 Obesità nell'acondroplasia</b> .....	12
1.2.1 Definizione di obesità ed epidemiologia .....	12
1.2.2 Eziopatogenesi dell'obesità nell'acondroplasia .....	13
1.2.3 Complicanze legate all'obesità .....	20
1.2.4 Rischio cardiovascolare nell'acondroplasia .....	22
1.2.5 Diabete mellito nell'acondroplasia .....	23
1.2.6 Dislipidemia nell'acondroplasia .....	24
1.2.7 Ipertensione nell'acondroplasia .....	25
1.2.8 Metodi di valutazione dell'obesità pediatrica normale e acondroplasia .....	26
<b>1.3 Metodi di valutazione della composizione corporea</b> .....	32
1.3.1. DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) .....	32
1.3.2. Impedenziometria (BIA) .....	39
1.3.3 Risonanza magnetica (RM) .....	43
1.3.4 Calorimetria indiretta .....	46
1.3.5. Monitoraggio dell'obesità nel paziente acondroplastico alla luce dei differenti metodi di valutazione della composizione corporea .....	48
<b>1.4 Diagnosi e diagnosi differenziali</b> .....	50
1.4.1 Diagnosi dell'acondroplasia .....	50
1.4.2 Diagnosi differenziali con l'acondroplasia .....	53
<b>1.5. Monitoraggio nell'acondroplasia</b> .....	54
<b>1.6 Trattamento nell'acondroplasia</b> .....	55
1.6.1 Approcci chirurgici .....	55
1.6.2. Approcci non chirurgici: r-hGH .....	56
1.6.3 Approcci non chirurgici: farmaci diretti alla segnalazione ("signaling") cellulare di FGFR3 .....	56

1.6.4 Approcci non chirurgici: farmaci verso pathway di segnalazione intracellulare non-FGF che controllano la proliferazione e differenziazione condrocitaria.....	58
<b>2. RAZIONALE DELLO STUDIO .....</b>	<b>59</b>
<b>3. DISEGNO DELLO STUDIO .....</b>	<b>60</b>
<b>4.SOGGETTI.....</b>	<b>61</b>
<b>5.METODI.....</b>	<b>62</b>
<b>5.1 Analisi statistica.....</b>	<b>64</b>
<b>6.RISULTATI .....</b>	<b>65</b>
<b>6.1 Descrizione della coorte in studio.....</b>	<b>65</b>
<b>6.2 Dati auxologici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base al sesso .....</b>	<b>65</b>
6.2.1 Dati auxologici.....	65
6.2.2 Composizione corporea mediante DXA.....	67
<b>6.3 Dati auxologici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base a obesità/non obesità .....</b>	<b>68</b>
6.3.1 Dati auxologici.....	68
6.3.2 Dati biochimici .....	70
6.3.3 Composizione corporea mediante DXA.....	72
<b>6.4 Dati auxologici, biochimici, densitometrici mediante DXA e impedenziometrici in un sottogruppo valutato mediante BIA .....</b>	<b>73</b>
6.4.1 Dati auxologici.....	73
6.4.2 Composizione corporea mediante DXA.....	75
6.4.3 Composizione corporea mediante BIA in sesso maschile e femminile.	75
6.4.4 Composizione corporea mediante BIA in obesi/non obesi .....	78
<b>6.5 Correlazioni parametri clinici, densitometrici tramite DXA e impedenziometrici tramite BIA (nel sottogruppo) con parametri clinici e biochimici gluco-metabolici.....</b>	<b>80</b>
6.5.1 Coorte totale.....	80
6.5.2 Sottogruppo con BIA .....	81
<b>7.DISCUSSIONE.....</b>	<b>84</b>
<b>7.1 Discussione dei dati clinici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base al sesso.....</b>	<b>85</b>
<b>7.2 Discussione dei dati clinici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base a obesità/non obesità.....</b>	<b>86</b>
<b>7.3 Discussione dei dati clinici, biochimici e densitometrici mediante DXA e impedenziometrici su un sottogruppo della popolazione dello studio che ha effettuato BIA.....</b>	<b>87</b>

7.3.1 Sottogruppo BIA valutato in base al sesso e obesità .....	87
<b>8.CONCLUSIONI</b> .....	93
<b>9.BIBLIOGRAFIA</b> .....	94

# 1.INTRODUZIONE

## 1.1 Acondroplasia: generalità

### 1.1.1 Epidemiologia e storia

L'acondroplasia è la forma più comune di displasia scheletrica, caratterizzata da bassa statura (<1,47 m), lunghezza sproporzionata tra arti e tronco <sup>1</sup> ed obesità precoce.

L'acondroplasia è una malattia autosomica dominante con una penetranza del 100% e si presenta con una frequenza di 1 su 15.000/25.000 di cui l'80% dei casi sono sporadici. <sup>2</sup>

Il termine acondroplasia fu usato per la prima volta da Jules Parrot nel 1878 per distinguere questa condizione dal rachitismo, un'altra tra le principali affezioni delle cartilagini di accrescimento scheletrico; successivamente nel 1900 Pierre Marie ne descrisse le caratteristiche principali.<sup>3</sup> Tale condizione, è, comunque, conosciuta da secoli, come dimostrato dagli esempi visti nell'antica arte egiziana, greca e romana. Inoltre, il suo nome, coniato circa cent'anni fa ed includente il termine "condro", implica la conoscenza dell'importanza della funzione cartilaginea durante la crescita lineare ossea, in particolare durante il processo di ossificazione endondrale. L'acondroplasia deve essere distinta dalle altre forme di bassa statura disarmonica o sproporzionata che sottende ad una verosimile displasia scheletrica; fino a pochi decenni fa tutte tali condizioni erano infatti raggruppate col termine acondroplasia. Tuttavia, l'eterogeneità delle varie displasie è stata successivamente apprezzata e studiata, portando negli ultimi 40 anni e, in particolare nell'ultimo decennio, al riconoscimento di centinaia di specifiche entità cliniche, ognuna con le proprie figure cliniche e radiografiche, la propria storia naturale, le proprie complicazioni e la propria base genetica. <sup>1</sup>

### 1.1.2 Genetica

Alla base dell'insorgenza dell'acondroplasia vi è nel 95% dei casi una mutazione puntiforme a carico del gene che codifica per FGFR3 che determina un suo aumento

di espressione e quindi funzione, che si manifesta in vari tessuti, in particolar modo a livello delle cartilagini d'accrescimento. <sup>1</sup> Questo locus genetico è stato mappato nel 1994 e nello specifico tale mutazione è stata riscontrata a livello del braccio corto del cromosoma 4 nella maggior parte dei pazienti acondroplastici di origine caucasica, africana e asiatica. Nel 90% dei casi consiste in una sostituzione di una glicina con un'arginina a livello del locus 380 (p.Gly380Arg) nel dominio transmembrana di tale recettore. <sup>4 5</sup> Dal punto di vista patogenetico questo determina a livello dei condrociti delle cartilagini di accrescimento un'attivazione costitutiva di FGFR3 con conseguente inibizione della differenziazione condrocitaria e della produzione e proliferazione della matrice cartilaginea. <sup>6,7,8</sup> Questo a sua volta, compromette l'ossificazione encondrale che è il processo mediante il quale si ha la formazione delle ossa a partire dalla cartilagine, portando ad un conseguente scarso allungamento delle ossa lunghe; di conseguenza, i pazienti con questa mutazione avranno un fenotipo caratterizzato da nanismo con arti corti. Nel tessuto adiposo l'iperstimolazione di tale segnale intracellulare determina, al contrario, un aumento della differenziazione adipocitaria con una conseguente predisposizione ad un'obesità di tipo addominale i cui meccanismi ad oggi non sono completamente conosciuti. <sup>1,9,10</sup>

I meccanismi intracellulari che mediano questa condizione rivelano una complessa rete di segnali che integrano la segnalazione mediata da FGFR3 con altri pathways di segnalazione intracellulare.

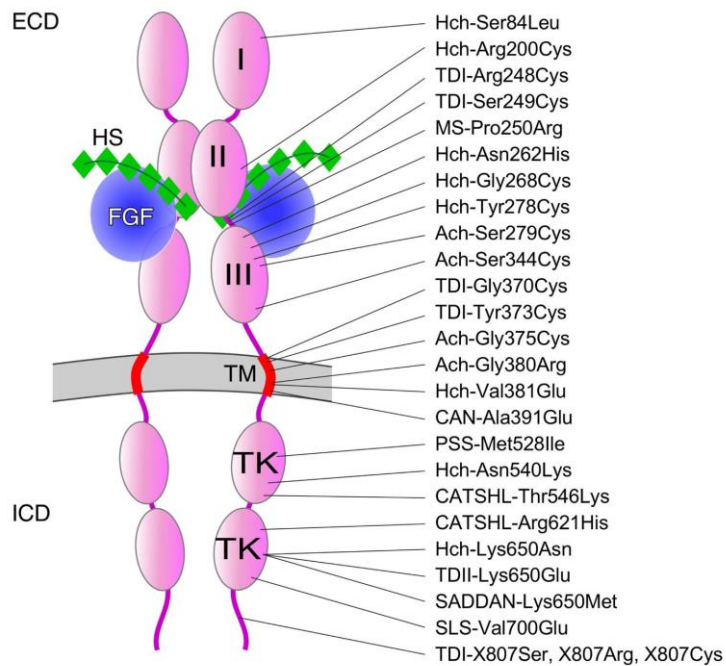
L'attivazione di FGFR3 porta all'attivazione di almeno quattro pathways di segnalazione intracellulare, inclusi MAPK, PI3K/AKT, PLC  $\lambda$  e STATs. <sup>11</sup> Nelle cartilagini di accrescimento, FGFR3 attiva STAT1 e i rami ERK1/2 e p38 del MAPK pathway e i due pathways sembrano essere alla base di due fasi diverse del processo di ossificazione:

- La sovraespressione di STAT1 porta alla soppressione della proliferazione condrocitaria;
- L'iperattivazione del pathway di MAPK determina una riduzione della differenziazione condrocitaria.

Entrambi pathways sono importanti nella determinazione dell'effetto inibitorio sul pattern di crescita a livello delle cartilagini di accrescimento mediato dall'attivazione di FGFR3, tuttavia, l'aumentata attività della via MAPK sembra giocare un ruolo più

importante poiché la presenza solo di quest'ultima è in grado di causare il fenotipo acondroplastico. Al contrario, la sola attivazione di STAT1 causerà un ritardo nella formazione dei centri di ossificazione secondari e una minore lunghezza ossea, ma senza un fenotipo acondroplastico. <sup>12</sup>

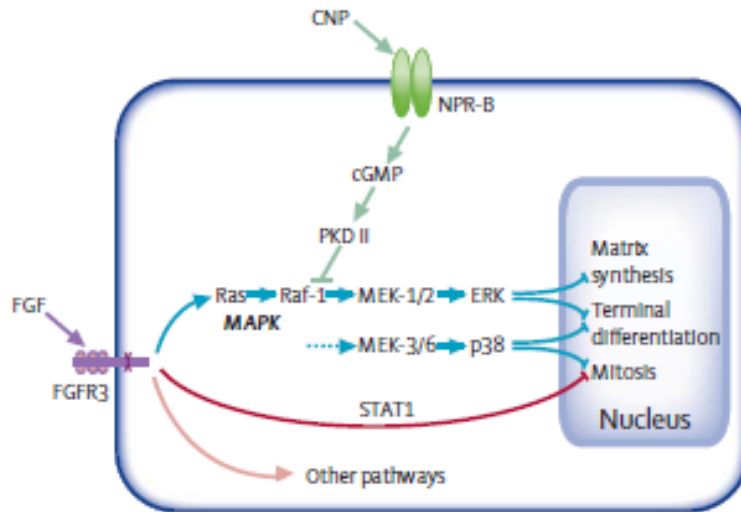
I pazienti acondroplastici che non presentano la mutazione p.Gly380Arg sono soliti avere mutazioni meno comuni come p.Ser217Cys, Ser279Cys, p.Ser344Cys e p.Gly375Cys. Queste mutazioni sembrano risultare in un'attivazione costitutiva del recettore FGFR3; tuttavia, i loro meccanismi d'azione devono essere studiati in maniera più approfondita. <sup>2</sup>



Ach, Achondroplasia  
 CAN, Crouzon syndrome with Acanthosis Nigricans  
 CATSHL, Camptodactyly, Tall stature, and Hearing loss  
 Hch, Hypochondroplasia  
 MS, Muenke syndrome  
 PSS, proportional short stature  
 SADDAN, Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans  
 SLS, Spider lamb syndrome (*Ovis aries Fgfr3*)  
 TDI, Thanatophoric dysplasia type I  
 TDII, Thanatophoric dysplasia type II

**Figura 1.** Spettro di mutazioni *FGFR3* <sup>2</sup>





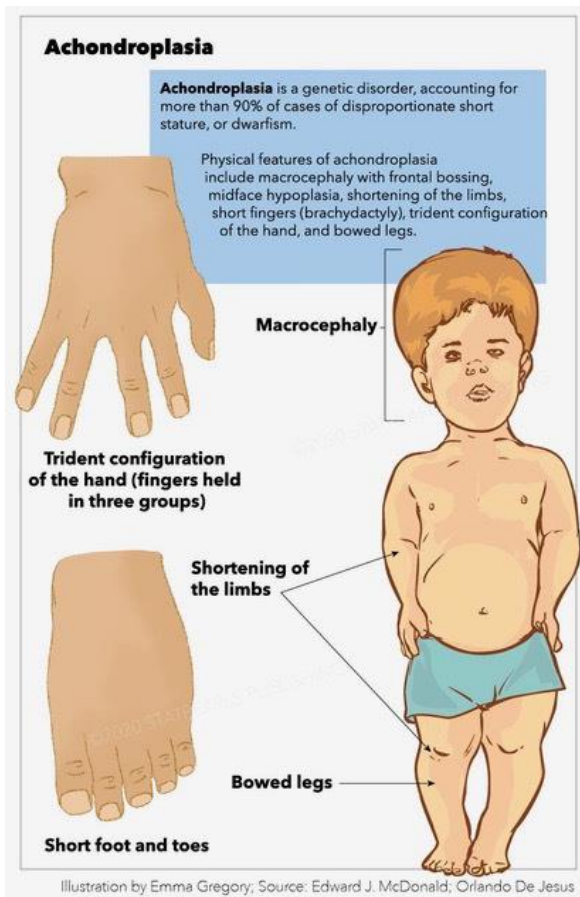
**Figura 2.** Segnalazione intracellulare di FGFR3 a livello della cartilagine di accrescimento. L'attivazione di FGFR3 determina l'attivazione dei segnali intracellulari MAPK-ERK, MAPK-p38, STAT1 e altri che causano l'inibizione 1. della proliferazione dei condrociti; 2. della sintesi di matrice e 3. della differenziazione terminale. CNP- NPR-B inibisce la segnalazione intracellulare di MAPK stimolando quindi gli eventi precedenti.<sup>2</sup>

### 1.1.3 Presentazione fenotipica

Il termine acondroplasia significa “senza formazione di cartilagine” e il suo fenotipo è caratterizzato nello specifico da:

- Bassa statura sproporzionata con rizomelia, ovvero un fenotipo caratterizzato da arti corti con coinvolgimento maggiore dei segmenti prossimali rispetto alle estremità. L'altezza media dei pazienti acondroplasici è  $131\pm 5.6$  cm per gli uomini e  $124\pm 5.9$  cm per le donne. <sup>13</sup>
- Tronco di dimensioni normali ma spesso deformato da un'eccessiva lordosi lombare;
- Testa grande (macrocefalia) con bozze frontali e ipoplasia della zona mediana facciale con ponte nasale piatto;
- Dita corte (brachidattilia) con una configurazione a tridente delle mani.
- Ginocchio varo o valgo con arti inferiori flessi;
- Limitazione nell'estensione e rotazione del gomito;
- Ipermobilità/lassità delle articolazioni dell'anca e delle ginocchia e curvatura degli arti inferiori. <sup>14 15</sup>

I bambini acondroplasici infine manifestano precocemente una condizione di obesità con delle possibili ripercussioni importanti sulla salute del bambino prima e dell'adulto poi.



**Figura 3.** Acondroplasia, configurazione a tridente, macrocefalia, gambe piegate, nanismo <sup>15</sup>



**Figura 4.** Bambino di 3 anni con acondroplasia con macrocefalia, sporgenze frontali, ipoplasia medio-facciale. Rizomelia più pronunciata e accompagnata da curvatura tibiale.



**Figura 5.** Neonato acondroplastico con macrocefalia, sporgenze frontali, ipoplasia mediofacciale, torace piccoli, rizomelia, estrema lassità delle articolazioni. Presenza di mani a tridente e anche in abduzione.

Figure riprese da: "Horton et.al, Achondroplasia, Lancet, 2007"; "E. McDonald, Achondroplasia, StatPearls, 2011"

#### 1.1.4 Complicazioni, comorbidità associate e mortalità

L'acondroplasia è associata ad un grande numero di complicazioni e comorbidità che ad oggi sono state ben studiate <sup>16 14</sup> .

Nell'infanzia queste includono: stenosi del forame magno; idrocefalo; cifosi toracolombare che si presenta alla nascita e che può risolversi spontaneamente con il miglioramento dell'ipotonia che caratterizza i bambini acondroplastici; apnee ostruttive del sonno; otiti medie ricorrenti con possibile perdita dell'udito ed eloquio ritardato; sovraffollamento o disallineamento dei denti; dolori articolari, rachialgia e dolori agli arti inferiori; stenosi spinale; problemi respiratori. <sup>17</sup> I piccoli pazienti sviluppano, inoltre, più lentamente la motricità grossolana a causa dell'accorciamento degli arti e del collo, della macrocefalia e dell'ipotonia.

Nell'adulto con acondroplasia si riscontrano complicazioni come dolore cronico alla schiena e agli arti inferiori; stenosi spinale; apnee notturne.

Sin dalla prima infanzia è possibile, inoltre, l'insorgenza di obesità che aumenta il rischio di mortalità di tali pazienti <sup>17</sup> per vari motivi riportati nel capitolo II e in particolare per l'aumentato rischio cardiovascolare. L'aspettativa di vita

Nello specifico:

- **Idrocefalo**

L'idrocefalo si può instaurare a causa di un aumento della pressione venosa secondaria a un forame giugulare ristretto; e si manifesterà in circa il 5% dei casi o meno con un rapido incremento delle dimensioni craniche, sintomi di ipertensione endocranica o macrocefalia con dimensioni craniche maggiori del 95° centile per sesso/età/patologia. <sup>18,13</sup> Studi più recenti dimostrano come anche la stenosi del forame magno possa essere fattore contributore all'idrocefalo. In presenza di idrocefalo il trattamento prevede una terzoventricolostomia endoscopica. <sup>19</sup>

- **Stenosi del forame magno e stenosi spinale**

Il restringimento del forame magno e la stenosi spinale sono due condizioni che sembrano avere la stessa eziopatogenesi, ovvero la chiusura prematura

delle sincondrosi (articolazioni cartilaginee) <sup>20</sup>; le cui conseguenze possono essere importanti. La stenosi del forame magno con successiva compressione del midollo cervicale può portare a morte improvvisa nei primi anni di vita. Tale evento sembra essere correlato al danno dei centri respiratori con conseguenti apnee centrali e il rischio che ciò avvenga può essere ridotto da una valutazione complessiva di ogni bambino con sospetta acondroplasia e da un precoce intervento neurochirurgico, senza il quale il rischio di morte improvvisa è del 7,5%.<sup>21,22</sup> I tre fattori che indicano la necessità di una decompressione sub-occipitale sono: iperreflessia degli arti inferiori; ipopnea centrale valutata con la polisonnografia e dimensioni ridotte rispetto alla media del forame magno.<sup>23</sup>

La stenosi spinale è una complicanza comune nei pazienti adulti che coinvolge principalmente i segmenti L1-L4 e ricorre nel 6,5% dei pazienti all'età di 20 anni e nel 17% dei pazienti all'età di 40 anni; circa il 40% di questi pazienti va incontro a chirurgia.<sup>16 24</sup> Mentre le problematiche relative alla compressione del midollo cervicale diventano più rare con la crescita del bambino grazie all'aumento delle dimensioni del forame magno che avviene in maniera concorde alla crescita del midollo spinale, al contrario il rischio di complicanze relative alla stenosi spinale aumenta progressivamente negli adulti. Si manifesta con sintomi neurologici sia motori che sensitivi che includono dolore alle estremità, intorpidimento, debolezza muscolare, claudicatio intermittente fino ad arrivare anche a disordini sfinterici.<sup>25 16</sup>

Per evitare che si vadano ad instaurare danni irreversibili l'intervento elettivo è una laminectomia spinale. <sup>1</sup>

- Apnee ostruttive notturne

Le apnee ostruttive notturne sono una condizione sotto diagnosticata caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione delle alte vie aeree che porta ad una frammentazione del sonno e ad una ipossia intermittente durante il sonno. Si tratta di un problema comune sia nei bambini che negli adulti e la loro espressione è favorita dalla combinazione di diversi fattori predisponenti che ritroviamo nei pazienti acondroplasici, ovvero:

- Ipoplasia mediofaciale che determina una ridotta dimensione delle alte vie aeree e una ipertrofia relativa delle adenoidi e delle tonsille;<sup>26</sup>

- Ipertrafia dell'anello linfatico, malacia delle vie aeree;<sup>27</sup>
- Possibile anomala innervazione della muscolatura delle vie aeree con conseguente ipotonia <sup>28</sup>

Questi tre fattori possono favorire una possibile ostruzione delle alte vie aeree che è determinante per l'insorgenza delle apnee nel sonno; anche altri due fattori possono contribuire alla loro espressione, ovvero:

- Ipoplasia della gabbia toracica;
- Compressione della regione di transizione cervico-midollare, determinante apnee centrali (quindi duplice componente centrale e periferica).

Stimare la prevalenza delle apnee ostruttive notturne in soggetti con acondroplasia non è facile e dipende dalle modalità di studio della problematica; gli studi disponibili hanno dimostrato una frequenza compresa tra il 10% e l'87% considerando tutte le fasce d'età e sembrano concordare che apnee ostruttive notturne clinicamente significative siano presenti in circa un terzo dei pazienti pediatrici con acondroplasia.<sup>29,30 31</sup> In particolare i pazienti con apnee ostruttive notturne nello studio condotto da Tenconi et.al e pubblicato nell'articolo "Sleep- disordered breathing and its management in children with achondroplasia" sono tutti bambini con età inferiore ai 7 anni. <sup>29</sup> Per quanto riguarda l'età adulta ad oggi non sono noti studi che vadano a stimare la prevalenza delle OSA nella popolazione acondroplastica adulta ad eccezione dello studio condotto da Fredwall et al. e pubblicato nel 2021 nell'articolo "Obstructive sleep apnea in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study" in cui si è stimata una prevalenza del 59% di OSA nella popolazione acondroplastica adulta norvegese studiata. <sup>32,33</sup>

I sintomi che si associano a questa condizione sono: difficoltà al risveglio; sonnolenza diurna; pause respiratorie durante il sonno; russamento; scarsa concentrazione; irritabilità; affaticamento; depressione. Durante le apnee notturne infantili osserviamo la presenza di tosse; dispnea (lotta per respirare); apnee o polipnea; scarsa nutrizione e frequenti risvegli con difficoltà a dormire in posizione clinostatica.

Lo screening per l'insorgenza di questa situazione è ad oggi molto difficile, tuttavia, si sono individuati alcuni segni suggestivi della necessità di effettuare successivamente una polisonnografia per monitorare e valutare la possibile

presenza di OSA. <sup>34</sup> Questi sono differenti per fasce d'età e nello specifico sono rappresentati da:

- Aumento delle ore di sonno giornaliere per bambini molto piccoli;
- Cambiamenti dell'andamento scolastico o nel comportamento con scarsa attenzione e facile distraibilità nei bambini più grandi;
- Scale giornaliere che valutano il respiro del paziente durante il sonno con l'aiuto del partner e assegnano un punteggio determinando la severità della situazione per gli adulti.<sup>35</sup>

- Problemi respiratori di tipo restrittivo

Una piccola percentuale di pazienti acondroplastici nell'infanzia può presentare problemi respiratori di tipo restrittivo alla cui origine vi è la presenza di un torace piccolo e un'aumentata compliance della gabbia toracica che determinano volumi respiratori più piccoli e conseguenti sintomi respiratori restrittivi per i quali sarà necessario inviare il paziente all'attenzione di uno pneumologo. <sup>36</sup>

- Obesità

L'obesità è un problema molto importante nell'acondroplasia determinante un peggioramento delle comorbidità associate all'acondroplasia, soprattutto di tipo neurologico, ortopedico e delle apnee ostruttive del sonno; aumenta, inoltre il rischio di mortalità cardiovascolare precoce. <sup>37 38</sup> Uno studio condotto da Hecht et.al su 437 soggetti americani di età compresa tra 0-70 anni ha dimostrato una prevalenza di obesità del 43% considerando l'indice di massa corporea e il 10% dei soggetti di questa popolazione con età inferiore ai 18 anni erano obesi considerando le misurazioni effettuate tramite plicometria e/o l'indice di massa corporea, suggerendo che l'obesità si manifesta precocemente.<sup>37</sup>

Da ciò deriva la necessità di valutare in maniera adeguata la composizione corporea e lo stato metabolico di tali pazienti per ridurre le gravi conseguenze derivanti da un eccesso di peso in generale e nello specifico all'interno di questa patologia.

- Sviluppo neurocognitivo

Gli individui affetti da acondroplasia solitamente presentano un'intelligenza nella media, tuttavia nei primi due anni di vita i bambini acondroplasicci presentano un ritardo motorio probabilmente dovuto alla transitoria ipotonia neuromuscolare che successivamente va incontro a risoluzione.<sup>3</sup>

I pazienti con acondroplasia possono affrontare limitazioni in alcuni ambiti come la locomozione, la cura di sé stessi, le attività quotidiane e le attività scolastiche. Cercare e documentare tali limitazioni, correggendo e tentando di limitarne le cause è essenziale al fine di ottimizzare la qualità della vita dei soggetti con acondroplasia.<sup>39</sup>

- Craniostenosi ed epilessia

La craniostenosi è una comorbidità poco comune dell'acondroplasia che però mostra comunque una prevalenza maggiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale. Nello specifico tale prevalenza è stata valutata attraverso lo studio CLARITY di Legare et.al del 2020 condotto su 1347 pazienti acondroplasicci. Si tratta di una casistica di pazienti enorme che è stata reclutata per valutare la presenza di caratteristiche non riconosciute o sotto diagnosticate associate all'acondroplasia. La craniostenosi all'interno di questa popolazione si è presentata con una prevalenza dello 0,65%, invece, le crisi epilettiche si sono manifestate nel 2% dei casi; si tratta di percentuali elevate rispetto alle percentuali che si possono riscontrare nella popolazione generale.<sup>40</sup>

L'aspettativa di vita dei pazienti con acondroplasia è ridotta di 10 anni rispetto a quella della popolazione generale: nello specifico la mortalità è fortemente aumentata in bambini acondroplasicci fino ai 4 anni, anche se le percentuali di mortalità sono migliorate rispetto al passato grazie alla diagnosi più precoce e al miglioramento delle tecniche terapeutiche chirurgiche della compressione del midollo cervicale.<sup>38</sup> La causa principale di morte in bambini fino ai 5 anni è la morte improvvisa, mentre in giovani adulti sono patologie cardiovascolari.<sup>41</sup>



## 1.2 Obesità nell'acondroplasia

### 1.2.1 Definizione di obesità ed epidemiologia

L'obesità è una patologia caratterizzata da un accumulo patologico di grasso corporeo con conseguenze anche importanti per lo stato di salute e la qualità di vita del soggetto affetto ed è definita dalla WHO come una condizione patologica in cui il valore di BMI sia superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>.

I valori a cui facciamo riferimento nel parlare di obesità infantile sono diversi e tale valutazione prevede l'utilizzo delle curve specifiche di BMI per età e sesso, nei bambini di età compresa tra i 2 e i 20 anni, o delle curve specifiche peso-lunghezza, nei bambini di età inferiore ai 2 anni, seguendo le linee guida WHO del 2006 e, nello specifico nei bambini di età superiore ai 2 anni parliamo di:

- Sovrappeso per valori di BMI compresi tra l'85° e il 95° percentile per età e sesso;
- Obesità per valori di BMI maggiori o uguali al 95° percentile per età e sesso;
- Obesità severa di seconda classe per valori di BMI superiori al 120% del 95° percentile, o BMI superiore a 35 kg/m<sup>2</sup> che dovrebbe coincidere con il 99° percentile, per età e sesso;
- Obesità severa di terza classe per valori di BMI superiori al 140% del 95° percentile o maggiori a 40 kg/m<sup>2</sup>

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni invece si parla di obesità per un rapporto peso-lunghezza età e sesso specifico superiore al 97,7° percentile. <sup>42,43</sup>

Nello specifico l'obesità infantile è un problema di notevole rilevanza sociale dal momento che ormai le prevalenze hanno raggiunto livelli tali da poter parlare di epidemia: negli USA un terzo dei bambini e degli adolescenti sono sovrappeso o obesi e in particolare nel 2016 il 22 % dei bambini in età prescolare (2-5 anni) ; il 34,2% dei bambini in età scolare (6-11 anni) e il 34,5% degli adolescenti (12-19 anni) erano sovrappeso e l'8,4% dei bambini in età prescolare, il 17,7% dei bambini in età scolare e il 20,5% degli adolescenti erano obesi.<sup>42</sup> In generale il 25 % dei bambini negli USA sono sovrappeso e l'11% sono obesi. In alcuni paesi europei la prevalenza dell'obesità infantile è minore se comparata con quella di altri paesi del

Mediterraneo, anche se la percentuale di prevalenza sta aumentando in entrambi i casi. La prevalenza di un BMI compreso tra l'85° e il 95° percentile e anche superiore al 95° percentile è molto maggiore nelle ragazze piuttosto che nei maschi. <sup>44</sup>

### *1.2.2 Eziopatogenesi dell'obesità nell'acondroplasia*

L'obesità è una complicanza molto comune nei pazienti con acondroplasia; si tratta di un'obesità principalmente di tipo addominale, con uno sviluppo atipico, a esordio precoce e le cui cause ad oggi non sono ben conosciute<sup>9</sup>. Questo tipo di obesità sembra però non essere associata a complicanze quali diabete o ipercolesterolemia, mentre è correlata con un basso profilo insulinemico e glicemico implicando quindi un possibile insolito metabolismo energetico nei pazienti acondroplasi. <sup>10,45</sup>

Nella popolazione generale l'obesità è legata ad un'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali (attività fisica, stress, alimentazione, sonno ecc.). In particolare, l'eziologia dell'obesità è molto complessa e alla sua insorgenza contribuiscono fattori genetici, fisiologici, ambientali, psicologici, sociali, economici; anche fattori politici possono interagire in vario modo per promuoverne lo sviluppo. <sup>46</sup>

Nel caso dell'acondroplasia il motivo che determina l'insorgenza di obesità precoce non è ben chiaro e tale correlazione è stata osservata prima che si manifestasse un'importante influenza ambientale. <sup>37,47</sup>

Attualmente, la principale ipotesi a riguardo è quella secondo cui alla base di tale obesità ci sarebbe un alterato bilancio energetico legato ad un eccessivo introito calorico e ad una mancanza di attività fisica: i bambini con acondroplasia sono limitati dalle loro condizioni fisiche e dal loro sviluppo psicomotorio nell'esecuzione di attività fisica e inoltre anche la precoce insorgenza di tale obesità accentua uno stile di vita sedentario da parte di questi bambini peggiorando quindi il rischio di insorgenza di obesità.<sup>14</sup>

Altro fattore predisponente l'obesità è un comportamento alimentare atipico: è stato infatti osservato che questi bambini sembrano avere la necessità di mangiare continuamente, come confermato anche in uno studio condotto su modelli di topo con acondroplasia da Saint-Laurent et al. e pubblicato nel 2018 nell'articolo "Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia": lo studio è stato condotto su tre gruppi di cui il primo composto da

8-10 topi wild type, il secondo da 8-10 topi transgenici con mutazione G380R su FGFR3 trattati con placebo e il terzo da 8-10 topi transgenici trattati con FGFR3 solubile; essi sono stati sottoposti prima ad una dieta normale e poi ad una dieta ipercalorica e si è andati a valutare il metabolismo energetico basale attraverso la calorimetria indiretta; da ciò si è notato come nei topi wild type l'energia derivi dai carboidrati, mentre nei topi transgenici per acondroplasia l'energia derivi essenzialmente dalle fonti lipidiche. Questo uso preferenziale dei lipidi è stato confermato tramite il calcolo dell'ossidazione dei carboidrati e dei lipidi, che erano rispettivamente inferiore e maggiore nei topi transgenici per acondroplasia rispetto ai topi wild type. Inoltre, è stato molto interessante notare come in un periodo di osservazione di 24 ore i topi transgenici tendano a mangiare continuamente, senza però avere un alterato introito di cibo totale e spesa energetica rispetto ai topi wild type. Queste osservazioni dimostrano come tale comportamento possa essere un fattore importante nel considerare l'obesità nell'acondroplasia. È necessario distinguere se tale comportamento abbia un'origine psicologica o se sia un problema fisiologico-metabolico o entrambi. Infine, i topi transgenici che sono stati sottoposti al trattamento con sFGFR3 durante il periodo di crescita hanno avuto un comportamento simile a quello dei topi wild type, suggerendo il recupero delle capacità del metabolismo glucidico durante il periodo del trattamento.<sup>10</sup>

Successivamente è stato dimostrato che i pazienti acondroplasi hanno un metabolismo basale inferiore rispetto a quello di soggetti di pari età e sesso e con un'altezza nella norma, ma superiore rispetto a ciò che ci si aspetterebbe per il loro peso e la loro altezza.<sup>47-49</sup> Anche in uno studio condotto in un gruppo di adulti norvegese con acondroplasia è stato confermato un metabolismo basale medio inferiore rispetto alla popolazione generale: nello specifico in questo studio condotto da Madsen et al. intitolato "Anthropometrics, diet, and resting energy expenditure in Norwegian adults with achondroplasia" sono stati reclutati 33 pazienti acondroplasi adulti, con età media di 40 anni e si è provveduto a calcolarne il metabolismo basale utilizzando la calorimetria indiretta, trovando, dunque un REE<sup>1</sup> di 21 kcal/kg per gli uomini e 20 kcal/kg per le donne. Il REE medio era di 1416 e

---

<sup>1</sup> REE: metabolismo energetico a riposo, il quale consiste nelle calorie spese dal nostro corpo per mantenere le funzioni fisiologiche vitali (respirazione, circolazione sanguigna, attività del sistema nervoso, attività metabolica, attività ghiandolare, mantenimento della temperatura corporea).

1110 kcal/die rispettivamente per gli uomini e per le donne, e 1249 kcal/die per il gruppo totale. Il REE medio stimato tramite l'equazione di Harris-Benedict<sup>2</sup> per l'intera popolazione è di 1311 kcal/die (per gli uomini 1383 kcal/die; per le donne 1250 kcal/die). Nonostante ciò, durante questo studio i pazienti reclutati hanno dovuto compilare un diario della propria dieta quotidiana oltre a dei questionari circa la loro alimentazione e da ciò è emerso che l'introito energetico era solo del 10% superiore rispetto al REE. Tali dati accorpati non spiegano dunque l'alta prevalenza di obesità addominale osservata in questi pazienti.<sup>50</sup> Da questi studi si evince quindi che un alterato bilancio energetico non può essere l'unico fattore predisponente l'obesità nell'acondroplasia.

Negli ultimi anni c'è stato un numero sempre maggiore di evidenze che suggeriscono una correlazione tra l'insorgenza precoce di un'obesità atipica nei pazienti con acondroplasia e la stessa mutazione di FGFR3 alla base della patologia.<sup>10,51,52</sup> Un recente studio condotto su cellule mesenchimali staminali derivanti da un paziente acondroplastico ha dimostrato come la mutazione puntiforme più frequentemente alla base dell'acondroplasia in FGFR3 (p.Gly380Arg) porti all'inibizione della differenziazione dei condrociti da un lato e ad una maggiore differenziazione degli adipociti dall'altro<sup>53</sup>; tale riscontro è confermato anche da altri studi che hanno evidenziato come l'attivazione di un pathway di differenziazione porti all'inibizione di un altro ipotizzando l'esistenza di un loop permanente nella regolazione della differenziazione di adipociti e condrociti. Alla base di questa regolazione alterata potrebbe avere un ruolo importante l'ossitocina.<sup>47,54,55</sup> I recettori per l'ossitocina sono presenti sia negli adipociti che nei condrociti. Gli osteoblasti e gli adipociti condividono la stessa cellula precursore e tra le due linee cellulari esiste un rapporto inverso. Individuare il meccanismo di segnalazione intracellulare che stimola l'osteogenesi a partire dalle MSCs a spese dell'adipogenesi è molto importante soprattutto per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici nei confronti dell'osteoporosi ma anche dell'obesità. Con questo scopo è stato identificato, tramite un'analisi trascrittomico, il pathway recettoriale dell'ossitocina come un regolatore potenziale dell'equilibrio osteoblasta/adipociti

---

<sup>2</sup> Equazione di Harris- Benedict: serve per stimare il REE.

Femmine:  $655,095 + (9,563 \times \text{peso in kg}) + (1,8496 \times \text{altezza in cm}) - (\text{età} \times 4,6756)$

Maschi:  $66,473 + (13,7516 \times \text{peso in kg}) + (5,0033 \times \text{altezza in cm}) - (\text{età} \times 6,755)$

delle cellule hMADS (human multipotent adipose-derived stem). L'ossitocina modula negativamente l'adipogenesi mentre promuove l'osteogenesi sia nelle hMADS che nelle MSC del midollo osseo; ciò è stato dimostrato effettuando un'analisi quantitativa RT-PCR dell'espressione dei recettori per l'ossitocina (OTR) nelle cellule hMADS, nelle quali è stato notato che i livelli di OTR mRNA diminuiscono durante l'adipogenesi e aumentano durante l'osteogenesi. L'inibizione della differenziazione condrocitaria è mediata da Erk e lo studio su cellule mesenchimali derivanti da un paziente conferma che l'iperattivazione di questo pathway potrebbe essere responsabile di un'aumentata differenziazione dei progenitori adipocitari. Per identificare il pathway di segnalazione che media l'effetto dell'ossitocina sulle cellule hMADS, sono stati analizzati i pathway RhoA e ERK1/2. È noto che l'ossitocina media le contrazioni uterine attraverso il pathway RhoA e stimola la sintesi di PGE2 attraverso il pathway ERK. A partire da tali nozioni si è provveduto ad analizzare se l'ossitocina media il suo effetto sull'osteogenesi e l'adipogenesi mediante il pathway RhoA o ERK. L'esposizione all'ossitocina delle cellule hMADS non ha nessuno effetto sul pathway RhoA come dimostrato dalla misurazione di RhoA-GTP, mentre induce la fosforilazione di ERK1 ed ERK2 con una riduzione dei loro livelli di fosforilazione entro 10 minuti: tali risultati suggeriscono quindi un ruolo predominante del pathway ERK nell'effetto dell'ossitocina.<sup>53</sup> Sembrerebbe, dunque che l'asse ossitocina – FGFR3/ Erk giochi un ruolo importante nel fenotipo di obesità osservato nell'acondroplasia.<sup>53</sup>

Il ruolo cruciale di FGFR3 in un'obesità atipica potrebbe essere ulteriormente avvalorato dal fatto che altre evidenze hanno dimostrato la presenza di obesità senza associazione con il diabete e ipercolesterolemia anche in altre patologie sempre ad interessamento osseo come l'ipocondroplasia in cui vi è una mutazione a carico di FGFR3.<sup>56</sup>

In particolare, i risultati dello studio menzionato precedentemente di Saint- Laurent et al. suggeriscono fortemente che queste osservazioni siano una conseguenza della mutazione in FGFR3, nello specifico tre membri della famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFs) sembrano essere legati all'obesità: FGF1, FGF15/19 e FGF21. FGF1 è regolato da PPAR $\gamma$  che in questo contesto è sovraespresso promuovendo una proliferazione pre-adipocitaria e una differenziazione attraverso la segnalazione Erk1/2. FGF15/19 è un regolatore della risposta alimentare che si lega al recettore FGFR4 sulla membrana degli epatociti e determina una

repressione della gluconeogenesi. FGF21 lega FGFR1 e regola una risposta adattativa attraverso PPAR $\alpha$ . Nei topi FGFR3<sup>ach+</sup>, la sovraespressione di FGFR3 durante l'embriogenesi potrebbe modificare la segnalazione di FGFs nei differenti tipi di cellule; in particolare cellule mesenchimali staminali derivate dai topi mutati esprimono alti livelli di FGFR3, mentre gli epatociti esprimono anche alti livelli di FGFR2 e FGFR4. Questi dati potrebbero spiegare i bassi livelli di glicemia associati ad un'obesità addominale nei topi transgenici mutati. È stato anche osservato che questi topi tendono ad avere una glicemia e una insulinemia più bassa e nessuno ha mostrato un'intolleranza al glucosio; tale rilievo potrebbe giustificare i riscontri del metabolismo glucidico ottenuti anche negli esseri umani. I topi trattati con FGFR3 solubile subito dopo la nascita non sviluppano molte delle complicazioni metaboliche, inclusa l'obesità addominale.<sup>55</sup>

Si tratta di un'ipotesi che è ancora da confermare ma sicuramente apre nuove possibilità e speranze per il trattamento globale dell'acondroplasia.

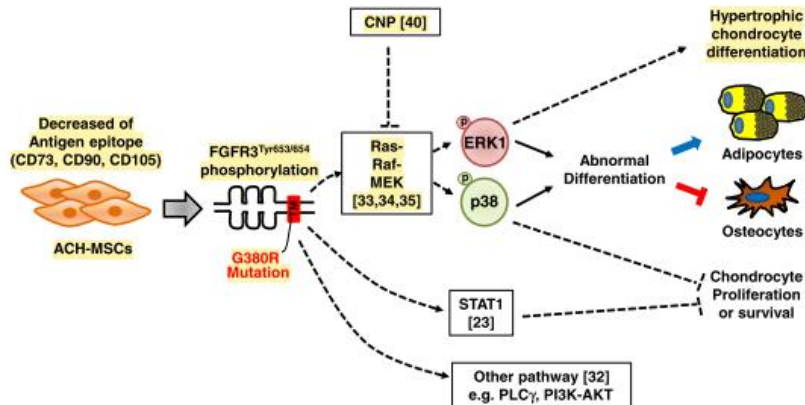
Titolo e autori studio	Tipologia di studio n: numero ACH: acondroplasia	Metodi di studio	Modalità di valutazione $T_{BM}(total\ body\ mass)$ $F_{FM}(free\ fat\ mass)$	Prevalenza obesità NR: non riportato	Risultati principali e conclusioni $WT: wild\ type$
<p><u>Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia</u>: Celine Saint-Laurent; 2018</p>	<p>Studio su murini n= 8-10 topi transgenici con mutazione FGFR3 (G380R) trattati con placebo n= 8-10 topi transgenici con mutazione FGFR3 trattati con sFGFR3 n= 8-10 topi wild type, per FGFR3</p>	<p>I topi sono stati sottoposti ad un trattamento con FGFR3 solubile dal giorno 3 per 3 settimane oppure non sono stati trattati. Sono stati sottoposti ad una dieta normale o ipercalorica dalla quarta settimana e per 10 settimane</p>	<p>Peso Rapporto massa grassa e massa magra a livello addominale Valutazione orari alimentazione Valutazione istologica adipociti Valutazione <math>\Delta lipidic\ change</math> Calorimetria indiretta Valutazione <math>MSCs</math> Valutazione glicemia rapida e insulinemia Test OGTT Analisi pancreas e fegato</p>	<p>(A.U. = <math>\Delta lipidic\ units</math>) + =10-30 ++= 30- 100 +++ &gt;100 Per i topi sottoposti ad alimentazione normale: WT → ++ FGFR3ach* placebo → +++ FGFR3ach* trattati → ++ + Per i topi sottoposti a dieta ipercalorica: WT → ++ FGFR3ach* placebo → +++ FGFR3ach* trattati → ++</p>	<p>Rapporto massa magra/massa grassa addominale maggiore nei topi FGFR3ach* e non trattati rispetto ai WT Adipociti più piccoli e in maggior numero nei topi FGFR3ach* e non trattati rispetto ai WT nella porzione sottocutanea <math>\Delta lipidic\ change</math> aumentate nei topi FGFR3ach* rispetto WT Glicemia e insulina inferiori nei topi mutati FGFR3ach* rispetto ai WT Nei topi FGFR3ach* e trattati la risposta al glucosio è normalizzata Alterazione produzione e immagazzinamento di insulina nei topi FGFR3ach* Alterazione immagazzinamento glucosio nel fegato topi FGFR3ach* I topi FGFR3ach* tendono a mangiare continuamente nelle 24 h anche se l'introito calorico totale è invariato</p>
<p><u>The Oxygen Consumption and Metabolic Cost of Walking and Running in Adults With Achondroplasia</u>: David L Sims et al.; 2018</p>	<p>STUDIO su umani: n=10 pazienti acondroplasici adulti n=17 pazienti- controllo con la stessa età dei pazienti acondroplasici e di statura media Dati a priori: età, altezza, lunghezza gambe, TBM, FFM, BMI</p>	<p>È stata effettuata una valutazione di <math>VO_2</math> e di C durante una serie di camminate con velocità <math>pre-impostata</math> (SWS), senza velocità <math>pre-impostata</math> (SSW) e di corse con velocità <math>pre-impostata</math> (SRS).</p>	<p>Durante tutte le prove gli individui indossavano una maschera (Hans Rudolph V2) e una calorimetria indiretta portatile. I valori ottenuti di <math>VO_2</math> e C sono stati rapportati con TBM e FFM, mentre la velocità di andata è stata rapportata con la lunghezza degli arti inferiori usando l'indice di <math>F_{roude}</math>.</p>	<p>La media del BMI nei dieci pazienti acondroplasici è 32.4 kg/m<sup>2</sup> Quella dei pazienti- controllo è 24,1 kg/m<sup>2</sup></p>	<p><math>VO_{2TBM}</math> e <math>VO_{2FFM}</math> nei pazienti acondroplasici sono più alti a qualunque velocità di camminata e di corsa rispetto ai controlli. Anche <math>C_{TBM}</math> e <math>C_{FFM}</math> sono più alti nei pazienti acondroplasici rispetto ai controlli a qualunque velocità di camminata e di corsa e la diversa lunghezza degli AAIL può spiegare la differenza di <math>VO_2</math> ma non quella in C. I valori più alti di <math>VO_2</math> sembrano essere legati ad una maggiore frequenza del passo, mentre i valori più alti di C sembrano legati a differenze antropometriche ma maggiori studi sono necessari a riguardo.</p>

<p>"Studies of Human Acondroplasia: Oxidative Metabolism in Tissue Culture Cells"; Bruce Mackler, et al: 1986</p>	<p>STUDIO su umani: 3 pazienti controllo-normali 2 pazienti acondroplasi eterozigoti 2 pazienti acondroplasi omozigoti</p>	<p>I pazienti sono stati sottoposti a biopsie cutanee della regione della spalla e da qui si sono ottenuti ceppi di fibroblasti inseriti in coltura con Medium 199 e 15% di siero fetale bovino. Dai vari ceppi di coltura inseriti in piccole bottiglie a rullo derivano i mitocondri.</p>	<p>Valutazione del metabolismo ossidativo mitocondriale o tramite stimolazione da parte di ADP con determinazione del rapporto ADP:O e dell'indice respiratorio di controllo, oppure determinando la formazione di ATP usando P<sup>33</sup></p> <p>Valutazione del contenuto dei citocromi e dell'attività enzimatica sugli omogenati preparati dalle colture delle varie linee cellulari in crescita nelle bottiglie a rullo...</p>	<p>NR</p>	<p>Le linee cellulari successive alla prima acquisiscono la capacità di fosforilazione con un rapporto P:O normale.</p> <p>La concentrazione dei citocromi era marcatamente ridotta nei pazienti acondroplasi omozigoti, mentre negli eterozigoti i valori sono intermedi.</p> <p>L'attività del metabolismo ossidativo mitocondriale non era significativamente più bassa nelle preparazioni di cellule acondroplasiche rispetto alle preparazioni di cellule normali nelle condizioni standard del test (saturazione dei livelli di ossigeno) mentre a bassi livelli di ossigeno vi è una scarsa affinità nei confronti dell'ossigeno da parte del sistema ossidativo mitocondriale.</p> <p>Sono necessari ulteriori studi per approfondire questi risultati.</p>
<p>"Anthropometric, diet, and resting energy expenditure in Norwegian adults with acondroplasia"; Andrea Madsen et al = 2019</p>	<p>STUDIO su umani: 33 adulti con acondroplasia, età media 40 anni, 15 maschi, 18 femmine</p>	<p>I pazienti sono stati sottoposti a diverse valutazioni: Misure antropometriche; diario dietetico e un questionario di alimentazione; metabolismo energetico basale (REE)</p>	<p>Il metabolismo energetico basale (REE) è stato misurato alle 8 del mattino senza bere o mangiare per 12 ore prima del test. Lo strumento utilizzato per la sua misurazione è stata la calorimetria indiretta (V<sub>o2</sub>, Encore 229D) e delle equazioni predittive: Harris-Benedict e la Mifflin-St. Jeor</p>	<p>Peso medio <math>\bar{C}</math> = 66,1 kg. Peso medio <math>\bar{Q}</math> = 55,2 kg BMI medio=34,1 kg/m<sup>2</sup> Nessuno dei partecipanti è stato classificato come sottopeso, 3 individui erano normopeso, 5 sovrappeso e 25 sono stati classificati come obesi. Circonferenza vita media <math>\bar{C}</math> = 94,1 cm Circonferenza vita media <math>\bar{Q}</math> = 88,2 cm</p>	<p>La popolazione acondroplastica adulta di questo studio ha un REE quotidiano inferiore rispetto a quello di uomini e donne di statura media, ma l'introito energetico era solo del 10% superiore rispetto al REE e non può quindi spiegare l'alta prevalenza di obesità addominale in questa popolazione.</p>

**Tabella 1.** Valutazione e risultati principali studi circa l'eziopatogenesi dell'obesità addominale nella popolazione acondroplastica

V<sub>o2</sub> = consumo di ossigeno; C= costo metabolico; TBM= massa corporea totale; FFM= massa magra totale





**Figure**

**6.** Acondroplasia nelle cellule mesenchimali staminali di un paziente acondroplastico. Le cellule ACH-MSC con mutazione Gly380Arg nel gene FGFR3 hanno il recettore FGFR attivato costitutivamente con un aumento dei livelli fosforilazione nel residuo ty653/654. Inoltre, ACH-MSCs hanno dei livelli più bassi di espressione degli antigeni di superficie e mostrano una squilibrata differenziazione adipogenica e osteogenica con una preferenza verso l'adipogenesi, rispetto alle normali cellule mesenchimali. In questo studio, le ACH-MSCs mostrano una up-regolazione nell'espressione dei pathway ERK1/2 e p38 MAPK.<sup>53</sup>

### 1.2.3 Complicanze legate all'obesità

L'eccesso di peso nell'acondroplasia è un problema che va affrontato poiché va ad esacerbare le possibili complicanze già associate alla patologia:

- Complicanze neurologiche e ortopediche a livello della colonna lombare sono aumentate poiché l'obesità può favorire la stenosi del canale lombare<sup>57,58</sup>;
- Dolori articolari e deformità degli arti inferiori perché l'eccesso di peso può compromettere ulteriormente le deformazioni scheletriche cui tali soggetti sono già esposti;

- Apnee ostruttive notturne

Le apnee ostruttive notturne sono una condizione patologica che vede come fattori predisponenti sia l'acondroplasia che l'obesità; pertanto, la compresenza delle due patologie va ad aumentare fortemente il rischio della loro insorgenza. In particolare l'obesità aumenta il rischio di sviluppo di tali apnee e può anche peggiorare le pre-esistenti apnee notturne ostruttive tipiche del paziente con acondroplasia<sup>59 60</sup> determinando quindi russamenti e problemi del sonno con scarso riposo.

Dal punto di vista eziologico l'obesità è un fattore di rischio per l'insorgenza delle OSA perché promuove un'ipertrofia dei tessuti molli all'interno e intorno

alle vie aeree, contribuendo così in modo significativo al restringimento delle vie aeree faringee.<sup>61</sup> L'obesità contribuisce non solo direttamente ma anche indirettamente al restringimento delle vie aeree durante il sonno poiché i volumi polmonari già ridotti in posizione di clinostatismo in questo caso lo sono ulteriormente per via dell' aumento del grasso addominale che determina un' elevazione del diaframma. La riduzione dei volumi polmonari può ridurre le forze di trazione tracheale longitudinale e la tensione della parete faringea con conseguente restringimento delle vie aeree.<sup>62</sup> Infine, la resistenza alla leptina correlata all'obesità può compromettere le interazioni neuroanatomiche necessarie per una respirazione stabile, contribuendo così alla genesi dell'OSA.<sup>63</sup> Ciò è stato dimostrato da uno studio condotto su modelli murini da Polotsky et.al nel 2012 per valutare gli effetti della leptina e dell'obesità sulle alte vie aeree. Nei modelli murini obesi e con deficit di leptina è stato dimostrato un controllo ventilatorio scarso che suggerisce quindi che tale condizione possa peggiorare il controllo neuro meccanico delle alte vie aeree. Nello specifico è stato dimostrato come sia l'obesità che il deficit di leptina portino ad un'elevazione nella pressione passiva critica e anche ad un rialzo della limitazione al flusso inspiratorio (IFL) e che il trattamento con leptina porti ad un miglioramento del quadro, dimostrando che tale terapia sostitutiva può prevenire lo sviluppo di ostruzione delle alte vie aeree attraverso una combinazione di azioni sulla meccanica periferica e sul controllo centrale neuromuscolare. Inoltre, la leptina aumenta la frequenza ventilatoria, suggerendo che il suo effetto centrale possa essere attribuito ad un aumento generalizzato dell'impulso alla respirazione. Infine, evidenze sperimentali suggeriscono che le regioni sensibili alla leptina del nucleo del tratto solitario aumentino gli impulsi neuromotori faringei e frenici in condizioni di ipercapnia, soprattutto durante un periodo di ostruzione delle vie aeree. In complesso, queste evidenze supportano l'ipotesi che la leptina agisca centralmente per aumentare la risposta neuromuscolare attiva e che aumenti l'impulso ventilatorio anziché facilitare l'azione dei neuroni motori faringei direttamente.

- Rischio cardiovascolare

Tale rischio è aumentato nei pazienti acondroplasici <sup>3</sup> e determina un aumento del rischio di mortalità.

#### *1.2.4 Rischio cardiovascolare nell'acondroplasia*

Per rischio cardiovascolare si intende la probabilità di subire una malattia a carico del cuore o dei vasi sanguigni in base alla presenza o meno di determinati fattori predisponenti. I principali fattori di rischio cardiovascolare sono il fumo, l'ipertensione, le dislipidemie, il diabete di tipo 2 e inoltre anche l'obesità, soprattutto quella di tipo viscerale.

Sulla base di questi elementi l'istituto superiore di sanità (ISS) ha stilato nel 2019 la cosiddetta carta del rischio cardiovascolare. Si tratta di una serie di tabelle e suggerimenti che permettono di calcolare il rischio di subire un evento cardiovascolare maggiore (infarto e ictus), fatale o non fatale, nei successivi dieci anni, in soggetti che non ne hanno già subito uno. Sebbene tale carta abbia i suoi limiti (ad esempio, è utile solo in prevenzione primaria ed esclude le fasce di popolazione con meno di 40 e più di 70 anni), rappresenta un valido strumento a disposizione dei medici.

Nell'acondroplasia l'obesità è un tema di centrale importanza dal momento che molti individui affetti da questa patologia hanno un BMI molto elevato tale da essere inseriti nel range dell'obesità, con una principale predisposizione ad un'obesità di tipo addominale. Dal momento che l'obesità è correlata con lo sviluppo di ipertensione, dislipidemia e diabete mellito di tipo 2, questa condizione conduce anche ad un aumentato rischio cardiovascolare. <sup>64</sup>

Studi precedenti hanno dimostrato un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare in questi pazienti,<sup>38</sup> tuttavia la correlazione tra BMI, rischio cardiovascolare e composizione corporea non era stata studiata nel dettaglio.<sup>32</sup> Ad oggi uno studio condotto nel 2020 da Fredwall et al. ha dimostrato come nonostante gran parte della popolazione acondroplastica abbia un BMI nei limiti dell'obesità, essi presentano valori di pressione arteriosa, LDL e grasso viscerale, sottocutaneo ed epatico minore rispetto alla popolazione non acondroplastica con gli stessi valori di BMI. Questo studio caso – controllo è stato condotto sulla popolazione norvegese adulta da cui sono stati reclutati 49 partecipanti con acondroplasia. I 98 partecipanti

controllo sono stati reclutati dalla biobanca UK in modo che avessero lo stesso BMI, sesso ed età dei pazienti con acondroplasia. I partecipanti condividevano il BMI (33,3 vs 32,5 kg/m<sup>2</sup>) e il sesso, ma i partecipanti acondroplasici erano più giovani rispetto ai controlli; pertanto, questo è un limite dello studio (età media 41,1 vs 54,3). Su questa popolazione sono state condotte valutazioni antropometriche, cliniche e laboratoristiche e in particolare in 40 pazienti acondroplasici è stata effettuata anche una RM per la valutazione della composizione corporea, da cui si sono ottenuti i risultati precedentemente elencati. Pertanto, l'obesità non sembrerebbe essere fortemente correlata all'aumentato rischio cardiovascolare di questa popolazione, anche se tali dati preliminari necessitano di conferme con ulteriori studi che dovrebbero essere condotti cercando di utilizzare altri strumenti per la valutazione della composizione corporea. Il BMI non sembra infatti un indice clinicamente utile per individuare il rischio cardiovascolare nella popolazione acondroplastica.<sup>65</sup>

A causa di tali conseguenze l'obesità è una condizione che deve essere prevenuta fin dalla prima infanzia nel paziente acondroplastico; come tale vi è la necessità di misurazioni accurate e longitudinali nel tempo in modo da poter registrare deviazioni patologiche precoci nel contesto di una condizione globalmente predisponente alla sua insorgenza. È necessario, inoltre, selezionare e studiare, l'applicazione di strumenti idonei che permettano un'adeguata valutazione della composizione corporea oltre il BMI, per poter mettere in atto misure atte a ridurre l'incidenza, come in primis misure dietetiche.

#### *1.2.5 Diabete mellito nell'acondroplasia*

Nel contesto dell'acondroplasia, nonostante vi sia lo sviluppo di obesità viscerale, questa non è associata allo sviluppo di un profilo diabetico e i pazienti hanno la tendenza ad avere una glicemia rapida sempre più bassa crescendo. Si tratta di un'evidenza che è stata dimostrata in diversi studi. Nello specifico in uno studio condotto da Saint – Laurent et al. ciò è stato dimostrato prima su bambini e adolescenti acondroplasici di età media 8,6±5,6 anni su cui sono state effettuate delle misurazioni antropometriche, delle valutazioni della composizione corporea dalla nascita in poi e la valutazione di alcuni parametri metabolici del sangue dai 3 anni in poi. I risultati degli esami del sangue hanno dimostrato bassi livelli di glicemia

rapida del sangue e anche i livelli di insulina non risultavano aumentati con l'età ma rimanevano entro i limiti normali. Questi risultati sono stati confermati dai livelli di glucosio ottenuti durante un OGTT che hanno evidenziato dei livelli di glucosio normali a 30 e 120 minuti dopo una somministrazione orale di glucosio, mentre sfortunatamente per via dell'emolisi non abbiamo dati riguardanti i livelli di insulina.<sup>10</sup> Allo stesso modo anche lo studio condotto nella stessa occasione da Saint Laurent et. al su modelli di topo con acondroplasia ha portato agli stessi risultati: i topi sviluppavano un'obesità addominale non associata a un profilo diabetico, con livelli di glicemia e lipidi più bassi rispetto al normale.<sup>10</sup>

Anche lo studio CLARITY condotto su 1374 pazienti acondroplasi ha dimostrato una prevalenza di diabete mellito più bassa in questa popolazione: soltanto in due pazienti è stato identificato il diabete mellito, di cui in un caso di tipo 1 e nell'altro di tipo 2, nonostante un BMI medio che rientra nei valori di obesità sia nella popolazione femminile che in quella maschile.<sup>40</sup>

Inoltre, Alatzoglou et al. ha dimostrato l'assenza di intolleranza al glucosio e all'insulina associata ad una bassa insulinemia rapida negli adolescenti con la mutazione FGFR3 per acondroplasia.<sup>45</sup> Ad oggi, nessuno studio ha descritto i livelli di insulina durante l'OGTT nei bambini acondroplasi ma, è stato dimostrato come in un bambino acondroplasi, i livelli di insulina appaiono essere entro i normali limiti durante un OGTT: sono dei risultati ancora da pubblicare e confermare e che insieme a ciò che è stato dimostrato dai dati di Alatzoglou potrebbero confermare la presenza in questa popolazione di una normale tolleranza al glucosio e all'insulina associata ad una bassa insulinemia rapida.<sup>9</sup>

#### *1.2.6 Dislipidemia nell'acondroplasia*

Nonostante l'alta prevalenza di obesità all'interno della popolazione acondroplasi, non sembra esserci un'associazione con alterazioni nei valori dei lipidi nel sangue, dal momento che in diversi studi è stato notato come il colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi mantengano dei valori entro i limiti di normalità. Il primo ad evidenziare questa correlazione fu Oliver Owen con il suo gruppo attraverso uno studio pubblicato nell'articolo "Resting metabolic rate and body composition of achondroplastic dwarfs" condotto su 32 individui con displasia scheletrica, di cui 27

con acondroplasia e gli altri con altre displasie scheletriche molto simili all'acondroplasia in cui i valori misurati di trigliceridi e glucosio erano bassi.<sup>52</sup>

Lo stesso fu dimostrato nello studio condotto da Saint-Laurent et. al descritto nei sottocapitoli 1.2.4 e 1.2.3 in cui sia nei bambini acondroplasi che nei modelli di topo modificati per acondroplasia è stato possibile dimostrare bassi livelli di lipidi e una mancata associazione tra obesità addominale e dislipidemia.

Infine, anche nello studio condotto da Fredwall et. al in una popolazione adulta acondroplasi norvegese descritto nel sottocapitolo 1.2.3 si è andati a valutare i livelli di lipidi e nonostante ci fosse un BMI medio che rientrasse nella definizione di obesità, i valori di colesterolo totale, LDL e trigliceridi erano più bassi e i livelli di HDL erano nei limiti della norma, al contrario della popolazione controllo del Regno Unito con un BMI simile in cui sono stati rilevati livelli di colesterolo LDL e trigliceridi elevati e una propensione elevata a sviluppare malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2.

Inoltre, nei pazienti acondroplasi è stata riscontrata una preferenza nell'ossidazione dei lipidi rispetto a quella dei carboidrati, come descritto nel sottocapitolo 1.2.3 suggerendo quindi una risposta metabolica condizionata; se tale ipotesi risultasse confermata da ulteriori studi ne conseguirebbe che i lipidi sarebbero un importante substrato energetico nella dieta degli individui acondroplasi. Ne deriverebbe la promozione di una dieta personalizzata per patologia, favorendo il consumo di lipidi monoinsaturi e polinsaturi da fonti vegetali, frutta secca e pesce azzurro con un effetto cardioprotettivo.

### *1.2.7 Ipertensione nell'acondroplasia*

L'ipertensione, insieme all'obesità, contribuisce ad aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità. Ad oggi non ci sono molti dati riguardanti la prevalenza di ipertensione negli adulti con displasie scheletriche, probabilmente per via della scarsa efficacia nell'uso del normale sfigmomanometro per adulti negli arti rizomelici e contratti dei pazienti acondroplasi. I dati che abbiamo circa la prevalenza dell'ipertensione in questa condizione derivano da due studi. Il primo è stato condotto da Hoover- Fong et. al nel 2019 e riportato nell'articolo "Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias": in questo studio si è provveduto alla misurazione della pressione arteriosa tramite uno sfigmomanometro più stretto sul

segmento superiore o inferiore del braccio su 403 pazienti con bassa statura americani con età media di 38,6 anni, peso medio 52,6 kg e BMI medio 34,9 kg/m<sup>2</sup> di cui 234 erano acondroplastici. Il 43% erano ipertesi con valori superiori a 140/90 oppure assumevano terapia antipertensiva.<sup>66</sup> All'interno della popolazione acondroplastica il 56% degli uomini e il 35% delle donne risultavano ipertesi.

In un altro studio condotto da Fredwall et.al nel 2021 "Cardiovascular risk factors and body composition in adults with acondroplasia" si è provveduto alla misurazione della pressione arteriosa nei 49 partecipanti acondroplastici provenienti dalla popolazione norvegese e anche nei 40 pazienti-controllo del Regno Unito con lo stesso BMI e dello stesso sesso. Il BMI era nel range dell'obesità. Il risultato è stato che sono stati riscontrati dei valori pressori più bassi nei pazienti acondroplastici rispetto ai controlli ma comunque sono risultati ipertesi il 35% dei pazienti acondroplastici, di cui il 52% uomini.<sup>65</sup>

Nello studio americano la maggior parte dei pazienti acondroplastici ipertesi aveva un BMI molto alto e comunque più alto rispetto ai normotesi, il che dimostra come sia importante prestare particolare attenzione alla comorbidità obesità che è fortemente associata all'acondroplasia anche per prevenire l'insorgenza dell'ipertensione.

In conclusione, potremmo dire che le complicanze metaboliche possono presentarsi nei pazienti acondroplastici con un BMI molto elevato e con un'alta circonferenza addominale. Quindi è importante mantenere una dieta sana e un'attività fisica regolare per prevenire l'eccesso di peso nella popolazione acondroplastica, così come in quella generale.

#### *1.2.8 Metodi di valutazione dell'obesità pediatrica normale e acondroplastica*

I metodi standard utilizzati nella popolazione generale per la valutazione della composizione corporea quali il BMI, le circonferenze corporee, la plicometria non hanno una buona efficacia per la valutazione della composizione corporea nei pazienti acondroplastici; in particolare il calcolo del BMI che prevede la divisione del peso sull'altezza al quadrato, è alterato dalla bassa statura caratteristica degli individui che presentano questa patologia e porta a sovrastimare la massa grassa

in questi pazienti.<sup>67 68</sup> Da ciò è nata la necessità di usare degli strumenti che permettano di valutare in maniera più appropriata la massa corporea a partire dall'infanzia specificatamente in questa popolazione: il primo tentativo ci fu con la creazione delle curve peso-altezza pubblicate nel 1996 da Hunter et.al.<sup>69</sup> Successivamente vennero pubblicate delle curve peso specifiche per acondroplasia differenti per sesso ed età da parte di Julie Hoover- Fong nel 2007<sup>57</sup> che sono comparabili con quelle disponibili per bambini di altezza media e hanno come obiettivo quello di complementare le curve altezza specifiche per sesso ed età per patologia già disponibili.<sup>70</sup> Nel 2018 sono state pubblicate le curve percentili di BMI adeguate per età nei bambini di età compresa tra i 0 e 16 anni con acondroplasia da Julie Hoover-Fong et. al utilizzando le misurazioni di peso ed altezza effettuate in un contesto clinico e in maniera longitudinale, quindi dalla nascita ai 16 anni, per ricavare il valore di BMI e la sua relazione con il peso e l'altezza.<sup>71</sup> Fino al 2018 non esistevano, tuttavia, delle recenti curve di crescita per acondroplasia relative alla popolazione europea.

Uno studio pubblicato nel 2018 da Merker et.al ha colmato questo gap creando curve di riferimento per altezza, peso, circonferenza cranica e BMI partendo da una coorte europea di bambini con acondroplasia e valutando l'andamento di queste variabili antropometriche nel tempo. Sono state, dunque, costruite delle curve lunghezza/altezza, peso, circonferenza cranica e BMI sesso ed età specifiche per pazienti acondroplasi di età compresa tra 0-20 anni, attraverso misurazioni standardizzate semi-longitudinali di circa 450 bambini che coprono i valori compresi tra -3SD e +3SD.<sup>72</sup> Le deviazioni standard sono state calcolate per valutare alterazioni dalle curve per acondroplasia e in alcuni casi anche per descrivere le deviazioni dalla popolazione normale.

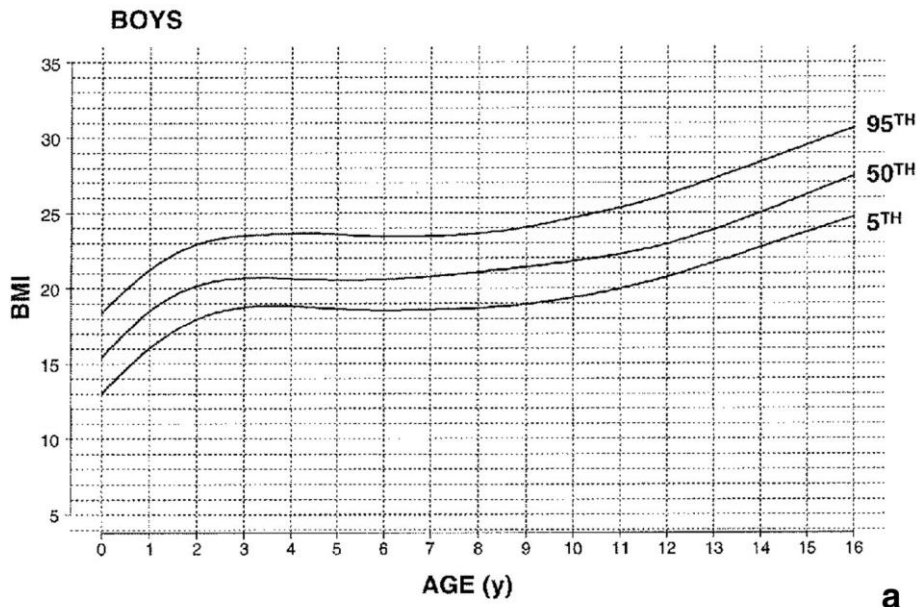
Tuttavia, nonostante tali curve siano state corrette per patologia, il BMI continua a non essere il predittore ottimale di obesità e neppure una misura surrogata efficace per la valutazione della composizione corporea, poiché non valuta il grasso corporeo né la sua distribuzione. Attualmente, quindi, i metodi di scelta per analizzare la composizione corporea di soggetti normali o con acondroplasia sono la DEXA e la MRI<sup>45 48</sup>.



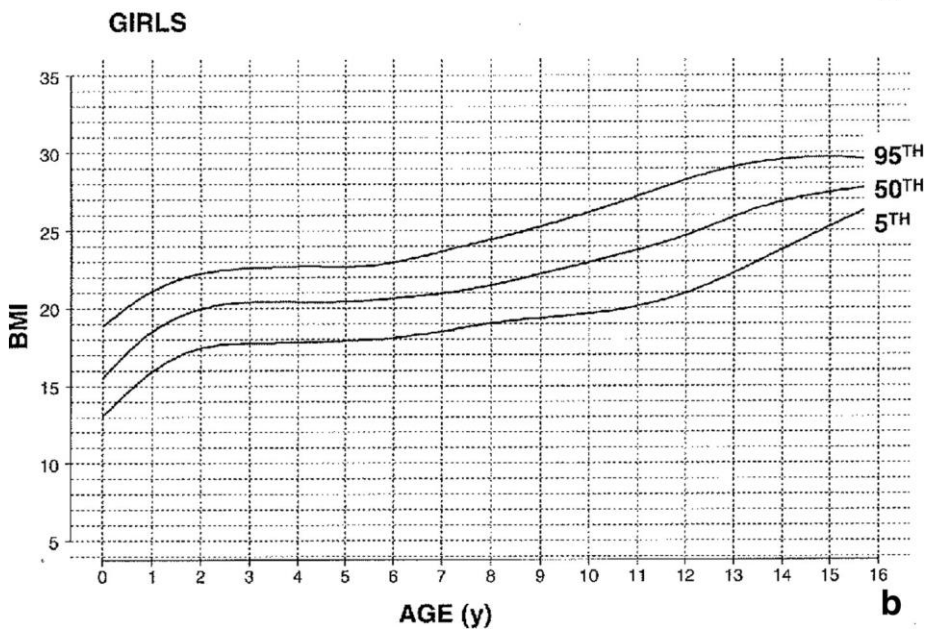
Nella pratica clinica, tuttavia, questi metodi non sono facilmente disponibili e utilizzabili, e quindi le misure antropometriche continuano spesso ad essere utilizzate da sole nel monitoraggio di routine di questi pazienti<sup>9</sup>.

	<b>Vantaggi</b>	<b>Limiti nella popolazione acondroplastica</b>
<b>Indice di massa corporea (BMI): Peso/altezza<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Facile da misurare e basso costo Usato di routine per valutare l'obesità Disponibilità di valori standard per bambini e adulti nella popolazione generale Utile per studi epidemiologici	Dipendente dall'altezza con sovrastima nei pazienti con bassa statura Non è un ottimo predittore di obesità perché non riporta la distribuzione del grasso corporeo Non ci sono valori standard disponibili per acondroplasia eccetto delle curve di riferimento per pazienti acondroplastici di età compresa tra 0-16 anni
<b>Indice di Rohrer: Peso/altezza<sup>3</sup></b>	Facile da misurare e basso costo Miglior predittore di obesità rispetto al BMI nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni Correlazione moderata con l'altezza: miglior predittore di obesità anche nei pazienti acondroplastici	Non sono disponibili valori standard di riferimento nella popolazione acondroplastica
<b>Rapporto peso/altezza (kg/m)</b>	Facile da misurare e basso costo Valori standard disponibili per la popolazione generale	Non sono disponibili valori standard nella popolazione acondroplastica
<b>Circonferenza vita (cm)</b>	Facile da misurare e a basso costo Altezza indipendente Offre informazioni complementari al rapporto vita/fianchi ed entrambi sono usati per valutare il rischio cardiovascolare Valori standard disponibili nella popolazione generale	Non sono disponibili valori standard nella popolazione acondroplastica
<b>Spessore delle pliche cutanee(mm)</b>	Le misurazioni devono essere effettuate da professionisti Basso costo, altezza indipendente Correlazione con la massa grassa totale nella popolazione generale Utile per determinare la massa grassa sottocutanea che potrebbe essere correlata con le complicanze ortopediche	Non sono disponibili valori standard e modelli predittivi per stimare la percentuale di massa grassa nella popolazione acondroplastica Non stimano la massa grassa viscerale e non sono uno strumento che correla la massa grassa con il rischio di complicanze metaboliche correlate all'obesità nei pazienti acondroplastici. Difficili da misurare e inaffidabili nei pazienti con obesità
<b>% massa grassa corporea</b>	Definisce l'obesità ed è direttamente correlata con essa. Le tecniche gold standard per la sua valutazione (DXA e altre) sono costose e non sempre accessibili per un uso clinico ma modelli predittivi specifici per età e sesso sono disponibili per valutare la % di massa grassa corporea nella popolazione generale	Non sono disponibili valori standard nella popolazione acondroplastica Tutte le tecniche gold standard hanno delle limitazioni come strumenti per la valutazione della massa grassa nei pazienti acondroplastici.
<b>Rapporto massa grassa androide: ginoide</b>	La tecnica più appropriata per correlare l'obesità androide (stima il grasso viscerale indipendentemente da quello sottocutaneo) con le complicanze metaboliche nella popolazione generale. Modelli predittivi per stimare la percentuale di massa grassa misurando le pliche cutaneo possono essere realizzati in confronto con le misurazioni DXA	Non sono disponibili valori standard nella popolazione acondroplastica. Tutte le tecniche gold standard hanno delle limitazioni come strumenti per la valutazione della massa grassa nei pazienti acondroplastici

**Tabella 2.** Vantaggi e svantaggi nell'uso degli strumenti di valutazione dell'obesità nella popolazione acondroplastica.<sup>9</sup>

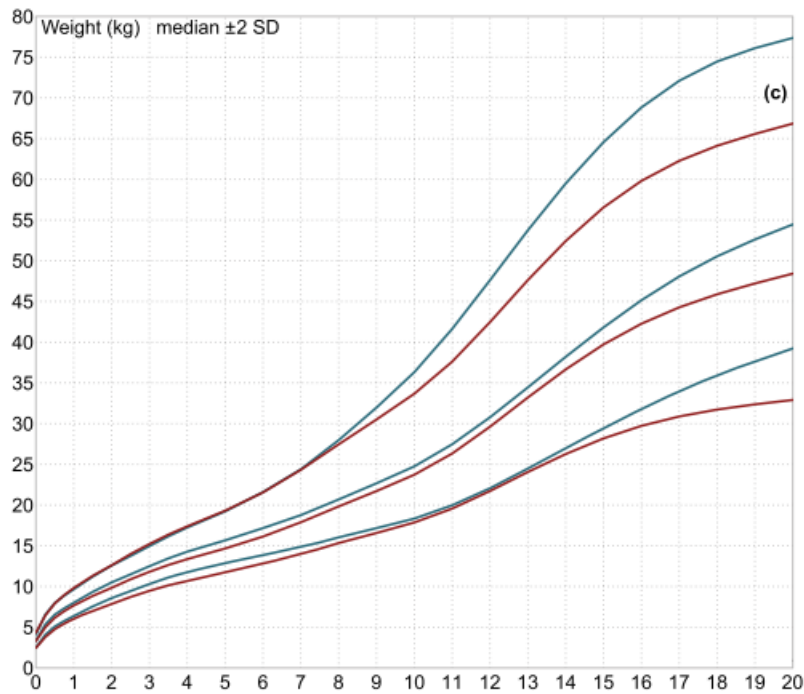


**a**

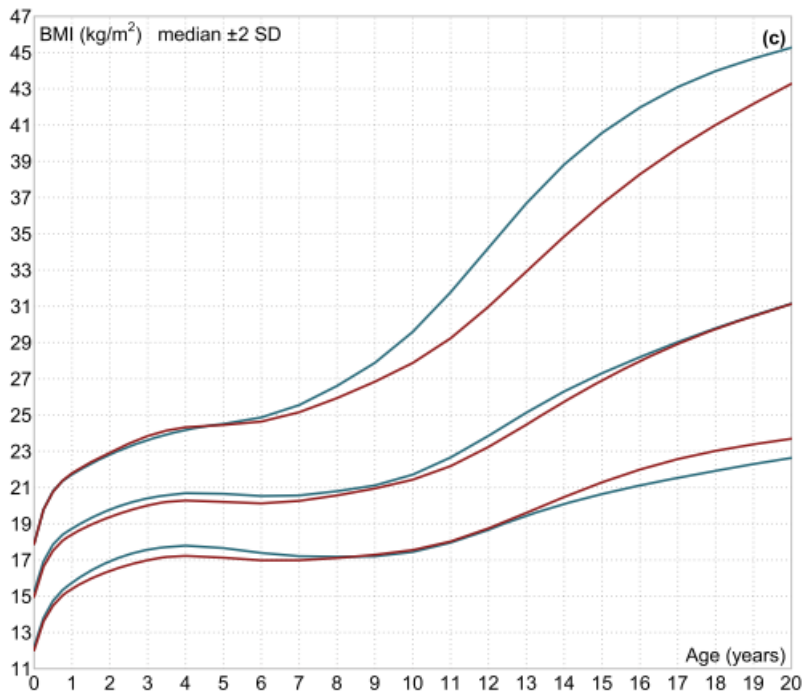


**b**

**Figura 7.** Curve Hoover-fong del BMI specifiche per acondroplasia. a per i maschi e b per le femmine.<sup>71</sup>



**Figura 8.** Curva mediana e curve  $\pm 2$ SD Merker di peso per altezza nell'acondroplasia. Blu per i maschi. Rosso per le femmine.



**Figura 9.** Curve mediana e curve  $\pm 2$ SD Merker del BMI per età nell'acondroplasia. Blu per i maschi. Rosso per le femmine.

## 1.3 Metodi di valutazione della composizione corporea

### 1.3.1. DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*)

La DXA è una metodica disponibile da circa 30 anni che prevede l'utilizzo di fasci di raggi x con differente energia fotonica per effettuare una valutazione della composizione corporea. Il suo funzionamento si basa sul differente assorbimento dei raggi x da parte di tessuti diversi (grasso, muscolo e osso) con un'attenuazione quasi completa da parte di tessuti contenenti materiali ad alta densità come il tessuto osseo e un'attenuazione molto scarsa con il passaggio di gran parte dei fotoni da parte di tessuti a densità più bassa come il tessuto grasso. In questo modo, è possibile ottenere una proporzione tra tessuto osseo e tessuti molli e, attraverso appropriati algoritmi anche tra massa grassa (fat mass, - FM) e massa magra (fat-free mass, -FFM).<sup>73,74</sup>

Nella pratica clinica la DXA gioca un ruolo importante nella diagnosi delle patologie ossee poiché la sua applicazione primaria è la valutazione della densità minerale ossea (bone mineral density -BMD), tuttavia grazie alla determinazione anche del contenuto minerale osseo (BMC), della massa grassa (FM) e della massa magra (FFM) e grazie alla sua abilità nel fornire informazioni regionali circa la quantità di tessuto osseo, adiposo e muscolare oltre che relative al corpo intero ha un ruolo predominante anche come tecnica per la valutazione della composizione corporea in età pediatrica.<sup>75</sup> In particolare, la possibilità del suo uso in età pediatrica è avvalorata dal fatto che è un esame che espone ad una dose di radiazioni che è stato ampiamente riconosciuto essere non dannoso, anche per i bambini.<sup>76</sup> La dose a cui ogni paziente è esposto durante tale esame coincide circa a quello a cui si è esposti giornalmente nell'ambiente esterno ed è pari a circa 5 – 10  $\mu\text{Sv}$ .<sup>77</sup> La DXA è il più comune metodo densitometrico utilizzato al giorno d'oggi ed è la tecnologia raccomandata per la valutazione della Densità Minerale Ossea (BMD) nei bambini e negli adolescenti per via della sua precisione, della bassa esposizione a radiazioni e della rapidità di scansione.<sup>78</sup>

Nel 2005 è stato condotto uno studio per valutare la riproducibilità della DXA nei bambini da Lauren Margulies et. al pubblicato nell'articolo "Reproducibility of Pediatric Whole Body Bone and Body Composition Measures by Dual-Energy X-

Ray Absorptiometry Using the GE Lunar Prodigy". In questo studio si sono misurate per due volte tramite DXA (GE Lunar Prodigy) il BMD corpo intero e regionale, il BMC, la massa magra non ossea, la massa grassa, la massa magra totale (ossea e non ossea), il peso e la percentuale di grasso in 49 bambini e adolescenti di età compresa tra i 5 e i 17 anni. Da tali misure sono state calcolate le deviazioni standard intra-individuali, interindividuali e quelle di lettura per ogni componente calcolata dalla DXA usando il software statistico SAS per computer personali. Anche la correlazione intraclasse (IC) e il coefficiente di variazione (CV) sono stati calcolati per ogni variabile. Dai risultati è emerso che le misurazioni a corpo intero avevano una migliore IC e un miglior CV rispetto a quelle regionali e in questo contesto i valori ottenuti per gamba e braccia erano migliori rispetto a quelli di tronco e colonna. Il CV per le misurazioni a corpo intero era compreso tra 0,18 e 1,97 %, mentre il CV regionale era più alto con valori compresi tra 0,96 e 6,91 %. Per le misurazioni a corpo intero la correlazione intraclasse era  $\geq 0,989$ , mentre quella regionale era compresa tra 0,875 e 0,999. Tali risultati sono evidenziati nella *Tabella 3*. Questi valori, dunque, confermano che la valutazione della composizione corporea e ossea tramite DXA è altamente riproducibile nella popolazione pediatrica. I risultati di questo studio possono essere utilizzati dai clinici e ricercatori per l'interpretazione di osservazioni longitudinali.<sup>79</sup> Nonostante sia stata stabilita quindi l'accuratezza e l'apparente alta riproducibilità della DXA, in questo studio sono stati evidenziati comunque anche i limiti di questa tecnica, di cui il più importante è la differenza nei risultati tra i diversi modelli di scanner, anche della stessa manifattura. Questo è un dilemma negli studi longitudinali sia per DXA Lunar che Hologic, in quanto entrambe le tipologie hanno diversi modelli e la soluzione può essere quella di usare per ogni soggetto sempre lo stesso macchinario nel corso della valutazione o di effettuare una doppia valutazione con il macchinario vecchio e nuovo qualora questo cambio sia inevitabile. Anche le differenti modalità di scansione possono portare a differenti risultati nello stesso individuo come dimostrato nello studio condotto utilizzando le modalità Lunar DPX e DPX-L, per cui se nel corso di uno studio longitudinale si hanno dei cambiamenti nel peso o altezza di un bambino che portano a preferire un'altra modalità di scansione rispetto alla precedente allora nel corso di quella visita bisognerà effettuare due scansioni, una con la modalità sempre usata e la seconda con la nuova.<sup>80</sup>

Nonostante tali limiti, si può dire che la DXA sia un'eccellente fonte di informazioni per la valutazione clinica della popolazione pediatrica a rischio di perdita di massa ossea o con obesità e con comorbidità associate ad entrambe le condizioni.

La Società Internazionale per la Densitometria (ICSD) nel 2013 ha stilato le nuove linee guida per le raccomandazioni d'uso della densitometria in età pediatrica, le quali poi sono rivalutate periodicamente da esperti in apposite conferenze per via dei vari progressi che si ottengono nel corso degli anni soprattutto nel contesto di questo argomento, ovvero l'uso della DXA in età pediatrica che è nuovo ed in continua evoluzione.<sup>81</sup> Dalle ultime posizioni ufficiali emerge che:

- La DXA è il metodo preferito ed appropriato per la valutazione del Contenuto Minerale Osseo e della Densità Minerale Ossea nella popolazione pediatrica;
- I siti principali per effettuare tale valutazione sono TBLH (total body less head) e la colonna lombare antero-posteriore (AP L1-L4);
- Le misure DXA in colonna lombare AP sono fattibili e possono essere misure riproducibili di aBMD (areal bone mineral density) e BMC nei bambini di età superiore ai 5 anni;
- Le misure DXA corpo intero sono fattibili e possono essere misure riproducibili di aBMD e BMC nei bambini di età superiore ai 3 anni;
- Nei bambini di età inferiore ai 5 anni l'impatto del ritardo di crescita nell'interpretazione della DXA non è ancora quantificabile;
- L'intervallo minimo tra una scansione e quella successiva deve essere di 6-12 mesi;
- Nei bambini con bassa statura o ritardo di crescita deve essere effettuato una correzione dei valori di BMD e BMC, per TBLH si può usare Z-score altezza specifico, per colonna lombare AP si può usare BMAD (Bone Mineral Apparent Density) o Z-score altezza specifico;
- Il T-score non deve essere utilizzato in età pediatrica;
- BMC o aBMD Z-score  $\leq -2.0$  indica ridotta massa ossea o ridotta densità minerale ossea ma non indica osteoporosi.<sup>81</sup>

I risultati della DXA in età pediatrica sono riportati come BMC e BMD Z-score, che dà una stima delle deviazioni standard del risultato rispetto al risultato medio dei controlli della stessa età, stesso sesso e idealmente stessa etnia.

Il T-score non deve essere mai utilizzato in età pediatrica perché sottostima il BMD nei bambini e negli adolescenti che devono ancora raggiungere il picco di massa ossea, portando potenzialmente ad una diagnosi errata di osteoporosi. Un limite della DXA è che essa proietta un'area bidimensionale di una struttura tridimensionale riportando un arealBMD anziché un volumetricBMD e ciò causa una sovrastima del BMD nei pazienti obesi e di alta statura e una sottostima del BMD nei pazienti con bassa statura, ritardo puberale e patologie croniche; per tale motivo in questi casi sarà necessario usare delle correzioni come il BMAD o anche il Z score specifico per età e altezza.<sup>76</sup>

La DXA risulta essere quindi uno strumento utile per la valutazione della composizione corporea e in particolare, l'applicazione di metodi che permettano la valutazione della composizione corporea in età pediatrica stanno diventando d'interesse sempre maggiore anche nell'ottica del loro uso per patologie come l'obesità caratterizzata da un cambiamento nella massa grassa (FM) e/o nella quantità di tessuti molli (LTM) che la DXA è in grado di valutare e in questo modo può quindi aiutare a identificare, trattare e prevenire tale condizione.<sup>77</sup>

Tramite la DXA si riesce ad ottenere una diagnosi più raffinata e un monitoraggio migliore di tale situazione, cosa che invece non può essere ottenuta con le misure antropometriche (BMI, plicometria e circonferenze) che non permettono una misura diretta del tessuto adiposo, ma soltanto una misura di tipo indiretta tramite calcoli ed equazioni matematiche. Anche se il termine obesità indica un eccesso di massa grassa e si riferisce ad un'alterazione nel rapporto LTM-FM, spesso tale condizione è diagnosticata usando le misure antropometriche come il peso percentile (>95°) o anche il BMI. Poiché il BMI tiene in considerazione il peso ma non la massa grassa o la quantità di tessuti molli nello specifico, esso ha applicazioni limitate nel determinare la composizione corporea o la distribuzione del grasso corporeo. La DXA invece valuta la quantità e la distribuzione dei tessuti molli e del tessuto adiposo in maniera accurata; pertanto, è uno strumento molto utile nella diagnosi di obesità.<sup>82</sup>



Per quanto riguarda l'uso della DXA nella popolazione acondroplasica, un recente studio condotto da Sims et.al ha dimostrato come per la valutazione della composizione corporea nella popolazione acondroplasica adulta sembrerebbe più appropriato considerare la distribuzione appendicolare anziché usare strumenti di misurazione della composizione del corpo intero, come il BMI, a causa della lunghezza degli arti sproporzionata e della loro bassa statura.<sup>83</sup> Nello specifico questo studio, pubblicato nell'articolo "Whole-body and segmental analysis of body composition in adult males with achondroplasia using dual X-ray absorptiometry" nel 2019 aveva l'obiettivo di ottenere misurazioni relative alla composizione di corpo intero e regionale nei maschi adulti con acondroplasia (n=10, 22±3 anni), presentare questi dati relativi al corpo intero e agli arti e confrontarli con i dati ottenuti nei pazienti controllo della stessa età ma con statura nella media (n=17, 22±3 anni). Tale valutazione è stata effettuata tramite la DXA con misurazioni relative alla composizione del corpo intero e di 15 segmenti, da cui si sono ottenuti i valori di BMD, BMC, FFM. È stato misurato anche il BMC relativo a L1-L4 e riportato come BMD<sub>VOL</sub>. Il BMD a corpo intero andava a classificare questa popolazione come "a rischio" di alcune complicanze, come l'osteopenia; tuttavia, quando il BMD veniva considerato in relazione agli arti esso risultava nella norma e tali misurazioni davano una migliore rappresentazione della distribuzione della massa corporea del gruppo acondroplasico confrontato con la popolazione controllo.

Un limite della DXA è rappresentato dal fatto che sottostima la massa grassa del corpo intero, il grasso addominale e degli arti inferiori e sovrastima il BMD rispetto a strumenti diagnostici come la CT o MRI, come dimostrato da diversi esempi in letteratura.<sup>84-86</sup> Inoltre, sembra che tale sottostima della massa grassa rispetto alla CT e alla MRI diventi maggiore all'incrementare del peso. Per rendere valide queste considerazioni sono comunque necessari maggiori lavori sia per creare un adeguato database della composizione corporea nella popolazione acondroplasica che per presentare in maniera adeguata dati relativi alla composizione corporea della popolazione acondroplasica.

Le domande, dunque, che rimangono aperte ad oggi circa l'uso della DXA nella popolazione pediatrica in generale e nello specifico nella popolazione acondroplasica sono:

- Se sia necessario considerare un'unità di misura DXA universale, data la variabilità tra gli scanner provenienti da differenti manifatture;

- Quale sia la correlazione tra le misurazioni BMC e aBMD nei bambini e negli adolescenti e se gli standards revisionati di età ossea che incorporano le differenze etniche e i pattern contemporanei di crescita e sviluppo puberale migliorino l'interpretazione dei risultati DXA nei bambini
- Se lo sviluppo di referenze DXA pediatriche longitudinali possa migliorare l'identificazione di bambini con aumentato rischio di frattura
- Infine, è necessario che siano condotti ulteriori studi per confermare quanto già evidenziato nell'uso della DXA nella popolazione acondroplastica e creare un database di composizione corporea per questa popolazione.

Deviazioni standard <sup>b</sup>							
		Media <sup>a</sup>	Intra-individuale	Interindividuale	Di lettura	IC <sup>c</sup>	CV <sup>d</sup>
Total body scan	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,977	0,007	0,160	0,160	0,998	0,73
	BMC (g)	1699	48	815	816	0,997	2,82
	Area (cm <sup>2</sup> )	1664	38	526	528	0,995	2,30
	Massa magra non ossea (kg)	31,0	0,4	11,8	11,9	0,999	1,29
	Massa grassa (kg)	11,9		10,4	10,4	0,999	2,59
				0,3			
	Massa magra (kg)	32,7	0,4	12,6	12,6	0,999	1,09
	%grasso corporeo	23,5	0,5	11,1	11,1	0,998	2,01
Peso corporeo (kg)	44,6	0,1	21,0	21,0	1,000	0,22	

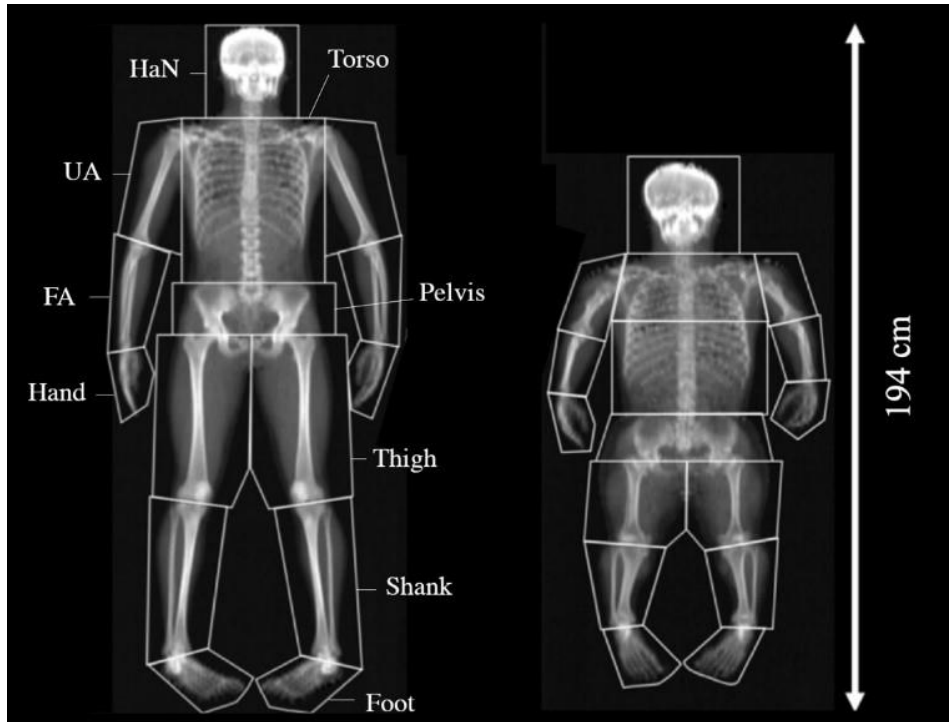
**Tabella 3.** Risultati della valutazione della composizione corporea nella popolazione acondroplastica tramite DXA

<sup>a</sup>= media dei risultati ottenuti con DXA (GE Lunar Prodigy)

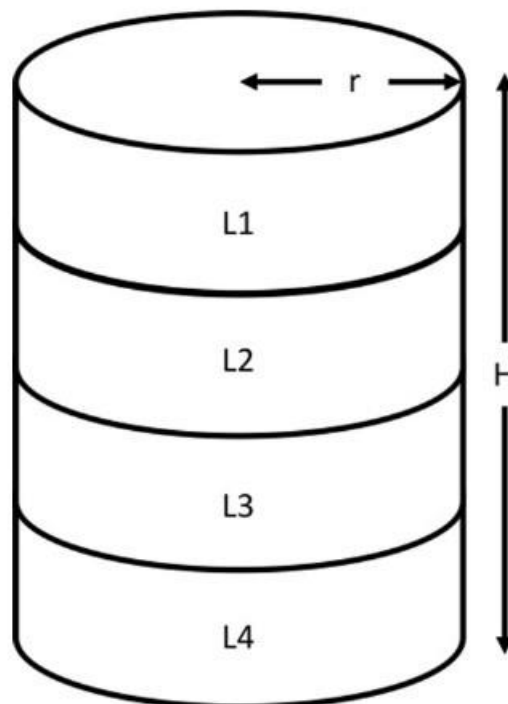
<sup>b</sup>= deviazioni standard intraindividuale(w), interindividuale(b) e di lettura (r) ; r= radice quadrata di (w<sup>2</sup>+b<sup>2</sup>)

<sup>c</sup>Correlazione intraclassa (IC = b<sup>2</sup>/r<sup>2</sup>)

<sup>d</sup>Coefficiente di variazione (%), CV= 100\* w/media)



**Figura 10.** Scansioni DXA per pazienti adulti-controllo (sinistra) e acondroplasici (destra). Analisi segmentale dei segmenti assiali: testa e collo (HaN), dorso e pelvi e dei segmenti appendicolari: braccio superiore, avambraccio, mani, cosce, gambe e piedi. Il torace del paziente acondroplastico è diviso in due regioni che vengono addizionate dopo le analisi per assicurare che la corretta massa corporea fosse compresa in tale regione.<sup>83</sup>



**Figura 11.** Calcolo del BMD volumetrico usando i dati derivanti dalla DXA. Abbiamo che  $r$  è il raggio,  $H$  è l'altezza della colonna lombare, L1-L4 è ciascuna delle vertebre lombari. È un calcolo ripreso da Kroger et.al.: il corpo vertebrale si assume abbia una forma cilindrica e il volume di un cilindro, per cui il volume lombare (L1-L4) ovvero  $Lum_{VOL}$  è misurato come il volume di un cilindro.  $V = \pi r^2 h$ , e il BMD  $_{VOL}$  è misurato come rapporto tra  $BMC_{LUM}/Lum_{VOL}$ .<sup>87</sup>



**Figura 12.** Esempio di un'unità DXA pediatrica con disegni colorati che fungono da distrazione per i bambini.  
(foto di Alicia McAllister, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA)

### 1.3.2. Impedenziometria (BIA)

L'impedenziometria o analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) è un metodo ampiamente usato per la valutazione della composizione corporea, a scopo sia epidemiologico che clinico, che si basa sulla misurazione dell'opposizione dei tessuti del corpo al flusso di corrente elettrica alternata in condizioni fisiologiche. Tale opposizione (o impedenza) è colta misurando la resistenza ( $R$ ) e reattanza ( $X_C$ ) della corrente elettrica al momento del suo passaggio all'interno dei tessuti ed è legata al differente contenuto di acqua ed elettroliti nei tessuti e alla composizione delle membrane cellulari.<sup>75</sup> L'impedenza è la differenza di potenziale esistente tra due elettrodi. Il tessuto grasso e osseo sono entrambi resistenti alle correnti elettriche, mentre la massa magra (LBM) contiene la maggior parte dei fluidi e degli elettroliti che sono buoni conduttori. L'impedenza è una combinazione della resistenza che i tessuti corporei oppongono al flusso della corrente elettrica sommata alla reattanza dovuta alla capacitance delle sostanze non ioniche e delle membrane cellulari. La BIA, quindi, permette una misurazione dell'acqua totale corporea (TBW) e successivamente questo valore viene interpretato da un software che, indirettamente, va a stimare la massa magra (FFM) e, tenendo conto del peso, anche la massa grassa (FM).<sup>73</sup>

Le proprietà elettriche dei tessuti sono state descritte per la prima volta nel 1871.<sup>88</sup> Thomaset ha condotto lo studio originale usando misurazioni di impedenza elettrica come indice dell'acqua corporea totale (TBW) usando due aghi inseriti a livello sottocutaneo. Hoffer et al. e Nyboer introdussero per primi la tecnica BIA con quattro elettrodi. Nel 1970 gli elementi essenziali della BIA furono stabiliti. Una varietà di BIA a singola frequenza diventò disponibile commercialmente e dal 1990 furono introdotti anche analizzatori a multifrequenze.<sup>88</sup> La BIA a singola frequenza e a corpo intero assume che il corpo sia un cilindro con una resistenza costante mentre gli analizzatori a frequenza multipla e segmentali considerano il corpo come composto da cinque differenti cilindri, ognuno con la propria resistenza, permettendo il calcolo della percentuale di grasso corporeo in ogni compartimento. Questi ultimi tipi di dispositivi sono necessari per esaminare condizioni di obesità centrale e la distribuzione del grasso corporeo.<sup>89</sup> Esistono, dunque, diversi tipi di BIA, più o meno avanzati sul piano tecnologico (a 2, a 4 e a 8 elettrodi, a frequenze multiple ecc.). Ciò influisce sul piano dell'accuratezza, ma non tanto quanto certe condizioni e comportamenti che possono alterare l'interpretazione dei dati. Possiamo distinguere anche macchinari BIA mano-piede oppure piede-piede. Il secondo sembra essere utile nella classificazione di sovrappeso e obesità nei bambini fatta a livello generale ma sembra essere poco accurato per tale valutazione fatta in maniera individuale, probabilmente a causa della più alta resistenza degli arti inferiori alla corrente elettrica rispetto al tronco. Quindi, è preferibile utilizzare macchinari BIA della tipologia mano-piede per la valutazione di bambini obesi o sovrappeso.<sup>90,91</sup>

L'impedenziometria effettua una stima della composizione corporea indirettamente basandosi su equazioni predittive che mettono in relazione i parametri bioelettrici con l'acqua corporea totale e la massa magra. L'accuratezza di tali equazioni predittive dipende da numerose assunzioni come la costante idratazione dei tessuti e la conduzione omogenea della corrente elettrica attraverso un corpo cilindrico. Questo primo presupposto non è ben soddisfatto nella popolazione pediatrica poiché la composizione corporea va incontro a rapidi cambiamenti durante l'infanzia determinando un'alterazione nella distribuzione dei fluidi e nella concentrazione degli elettroliti tra il compartimento intra ed extracellulare e quindi delle misurazioni della composizione corporea ottenute tramite BIA imprecise per i primi anni di vita.

La BIA è un metodo non invasivo, a basso costo e facilmente disponibile per la valutazione della composizione corporea in qualunque paziente poiché è portatile, tuttavia, ha dunque alcuni limiti dovuti alla composizione chimica della massa magra (acqua, proteine, glicogeno e minerali) poiché questa è caratterizzata da una grande variabilità inter e intra individuale come conseguenza dei cambiamenti nella massa magra che si presentano con la crescita, la maturazione, l'invecchiamento e gli stati di malattia.<sup>92</sup>

La BIA è comunemente usata per valutare la composizione corporea anche in bambini e adolescenti distinguendone due o tre componenti: massa grassa (FM), massa magra (FFM), acqua corporea intra ed extracellulare (TBW). La stima delle differenti componenti attraverso la BIA parte dal presupposto che il 73% del tessuto libero da grasso sia acqua, che è un buon conduttore, mentre la massa grassa è un povero conduttore per via della sua scarsa idratazione. Essa è affidabile in condizioni fisiologiche ma anche nei soggetti con patologie croniche con valide equazioni predittive che considerino l'età, il sesso e la razza. Tuttavia, l'uso della BIA in soggetti con un BMI al limite superiore o inferiore della norma e in soggetti con un'inadeguata idratazione non è raccomandato finché maggiori studi non provino che gli algoritmi BIA siano accurati anche in tali condizioni.<sup>88</sup>

In particolare, nel contesto dell'obesità il gold standard per la misurazione della composizione corporea è rappresentato da metodiche diagnostiche che si basano sul modello multi-compartimentale e permettono la misurazione della massa grassa, della massa magra e della percentuale di massa grassa, per descrivere accuratamente la severità dell'obesità, il suo impatto nella fisiopatologia di altre condizioni patologiche e l'efficacia nel trattamento.<sup>93</sup> Per far ciò si usa spesso la DXA che misura la massa grassa, la massa magra, il contenuto minerale osseo e la percentuale di massa grassa del corpo intero o di vari segmenti. Tuttavia, essa non è portatile, non può essere eseguita a letto ed espone a radiazioni.<sup>78</sup> La BIA invece non ha queste limitazioni ed è facile da usare diventando quindi importante per le misurazioni della composizione corporea sia in un contesto clinico che al di fuori; essa ha soprattutto una maggiore affidabilità nella misurazione dei cambiamenti della composizione corporea nel tempo.<sup>88</sup> I dati limitati riguardanti l'accuratezza degli attuali macchinari BIA disponibili nei pazienti sovrappeso/obesi adulti ha portato a risultati incerti circa l'adeguatezza nell'uso della BIA in questo contesto e lo stesso dicasi per la popolazione pediatrica obesa o severamente

obesa in cui non c'è il consenso circa la relativa accuratezza dei vari tipi di macchinari BIA. A causa dell'aumentata prevalenza globale dell'obesità pediatrica, è importante determinare l'accuratezza dei diversi dispositivi BIA per stabilirne l'utilità clinica e nel campo della ricerca.<sup>94</sup>

Una recente review sistematica condotta da Talma et.al ha riscontrato che la BIA è soggetta ad alcuni considerevoli errori di misurazione e che ci sono diversi risultati circa la sua validità nella popolazione pediatrica. Inoltre, dimostrò che la BIA è un buon metodo supplementare alla plicometria per la valutazione della composizione corporea quando sono utilizzati macchinari appropriati; tuttavia, sono necessari miglioramenti negli strumenti e nelle equazioni predittive per migliorarne l'accuratezza e l'affidabilità. La BIA può essere usata in un contesto clinico in base agli strumenti disponibili, tuttavia il suo uso non è ancora così diffuso al di fuori delle aeree cliniche specializzate.<sup>95 96</sup>

Una revisione sistemica di tutti gli studi condotti per validare l'uso della BIA in correlazione ai metodi di riferimento per la valutazione della composizione corporea in bambini e adolescenti con un'età media  $\leq 18$  anni è stato condotto nel 2017 da Joao Antonio Chula de Castro et.al dal momento che tali studi avevano prodotto correlazioni differenti. Da tale revisione sistematica è emerso che vi è una riproducibilità quasi perfetta nella stima della percentuale di grasso corporeo (%BF), rendendola uno strumento applicabile negli studi di ricerca che investigano i cambiamenti della composizione corporea in differenti momenti. Vi era una correlazione quasi perfetta tra i valori di massa grassa (FM) e massa magra (FFM) per entrambi i sessi ottenuti con BIA e con i metodi di riferimento, ad eccezione della massa grassa che è sottostimata in entrambi i sessi tramite l'uso di BIA. Dal momento che la %BF è un valore assoluto, l'uso di FM e FFM quando si va a comparare la validità della BIA rispetto ad altri metodi di riferimento è considerato migliore. Questi risultati, quindi, dimostrano la validità e riproducibilità di una metodica a basso costo e facilmente disponibile che può essere utile per la valutazione della composizione corporea anche nella popolazione pediatrica.<sup>97</sup>

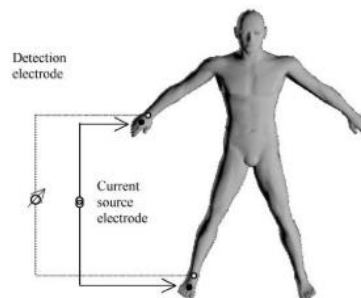
In conclusione, vediamo i vantaggi e gli svantaggi relativi all'uso della BIA. Per quanto riguarda i vantaggi, i più importanti sono rappresentati da:

- La facilità d'uso, in particolare rispetto alla plicometria, che ha reso la BIA sempre più popolare a partire dal suo avvento a metà degli anni '80;

- L'accuratezza nella previsione del dispendio energetico a riposo (REE) che è superiore rispetto a MRI e DXA;
- Inoltre, rispetto a DXA, MRI, TC vi è anche il vantaggio della portabilità, della semplificazione logistica e dell'assente esposizione a radiazioni.

Negli svantaggi, invece, rientrano:

- Attendibilità non al 100%  
Ciò è legato alla presenza di valori troppo al di sopra o al di sotto del range di "normalità" per via di alterazioni patologiche o para fisiologiche, o anche di comportamenti incompatibili con la misurazione (es. tubo digerente pieno da condizione post-prandiale, attività motoria ad alto carico, disidratazione patologica o borderline, ritenzione idrica patologica, massa muscolare elevata, massa grassa straordinariamente bassa);
- Un suo limite d'uso nella popolazione pediatrica è costituito dall'assenza di dati di riferimento per tale fascia d'età e ancora di più nel contesto dell'acondroplasia vi è un'assenza totale di dati di riferimento.



**Figura 13.** Disposizione standard degli elettrodi sulla mano, sul polso, sul piede e sulla caviglia per una BIA tetrapolare a singola o a multipla frequenza.

### 1.3.3 Risonanza magnetica (RM)

La risonanza magnetica è una tecnica di imaging che sfrutta l'abbondanza dei protoni di idrogeno nei tessuti biologici e il fatto che essi abbiano un momento magnetico diverso da zero, provocando il loro allineamento come un piccolo magnete quando l'individuo è posto all'interno del forte campo magnetico della RM e portando, dunque, alla creazione di un vettore magnetico. Le diverse proprietà magnetiche di questi elementi nelle cellule permettono di produrre immagini dei tessuti molli del corpo. A questo punto, un campo magnetico a radiofrequenza



pulsata viene applicato per determinare l'assorbimento di energia da parte dei protoni e ciò provoca l'alterazione di tale allineamento, quando poi questo campo magnetico viene rimosso l'energia viene emessa e rilevata come un segnale di radiofrequenza <sup>98 73</sup>

La risonanza magnetica è una tecnica che misura il volume adiposo più che la massa grassa. Tramite l'analisi dell'assorbimento e dell'emissione di energia nel range di radiofrequenza dello spettro elettromagnetico, la tecnica produce immagini basandosi sulla variazione spaziale nella fase e nella frequenza dell'energia assorbita ed emessa. Queste radio frequenze vanno a colpire primariamente i nuclei idrogeno, localizzati sia nell'acqua che nel grasso e si usano questi dati per distinguere i vari tipi di tessuto in "pezzi di immagine" che possono poi essere addizionati per calcolare il volume tissutale regionale.

Nonostante l'alta qualità delle immagini ottenute tramite la RM, ci sono difficoltà a comparare questi risultati con quelli ottenuti con le altre tecniche. Innanzitutto, per ottenere risultati riguardanti la massa grassa, è necessario assumere quale sia il contenuto grasso del tessuto adiposo e la densità del grasso. Un secondo problema è che la massa grassa valutata dalla RM, è solo quella presente nel tessuto adiposo, ed infine è una tecnica relativamente ad alto costo e con disponibilità limitata.

Il principale vantaggio della RM è la sua capacità di stima della composizione corporea regionale ed è ancora l'unico approccio accurato e disponibile per stimare il tessuto adiposo intra-addominale.<sup>99</sup> Anche se ad oggi, uno studio recente supporta l'uso della circonferenza vita come un altro indice valido di misurazione del grasso addominale e un indice valido per la misurazione del grasso viscerale.<sup>100</sup>

L'uso della risonanza magnetica non implica l'esposizione a radiazioni, rendendola adatta all'uso nei bambini e adolescenti; tuttavia, è necessario che i bambini stiano fermi per il tempo necessario all'acquisizione dell'immagine che è di circa dieci minuti per le scansioni RM contigue ed è una tempistica che potrebbe permettere la realizzazione dell'indagine diagnostica senza sedazione in bambini di una certa età<sup>101</sup>. A causa delle loro piccole dimensioni, infatti, nei bambini solitamente si preferisce usare le scansioni RM contigue rispetto a quelle non contigue.

La risonanza magnetica fornisce delle immagini tridimensionali volumetriche e recentemente degli strumenti di analisi per lo studio segmentato tridimensionale che permettono di risparmiare tempo sono stati sviluppati negli adulti, ma possono essere applicati anche negli studi di bambini e adolescenti. L'uso di tale software di

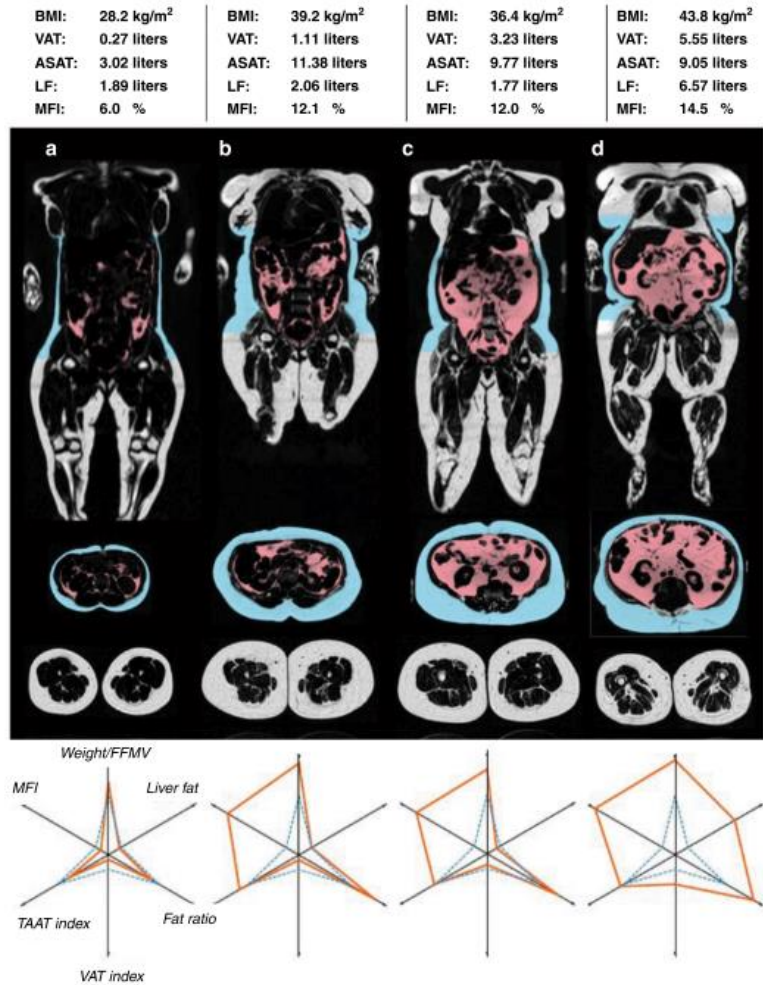
segmentazione aumenta l'accuratezza e la riproducibilità dell'uso della RM come mezzo di valutazione della composizione corporea.

Uno studio condotto su una popolazione norvegese di acondroplasi da Fredwall et.al e pubblicato nell'articolo "Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia" ha usato la RM come mezzo per la valutazione della composizione corporea dei 49 partecipanti acondroplasi con età media di 41,1 anni. In 9 casi non è stato possibile procedere, per via di situazione di incompatibilità con l'utilizzo di questa tecnica come: presenza di strumenti per lo shunt non RM-compatibili o impianti di metallo, paziente con difficoltà a giacere sdraiato oppure paziente allettato con visita a domicilio. È stata utilizzata una RM 3T e sono state utilizzate due sequenze ovvero LAVA flex e IDEAL IQ e l'area scansionata si estendeva da T9 alla cavaglia con un tempo totale di scansione di 6 minuti. Le scansioni di RM hanno fornito informazioni circa il grasso viscerale e sottocutaneo addominale, la frazione di densità protonica nel fegato, il volume muscolare della regione degli arti inferiori nel compartimento anteriore e posteriore e l'infiltrazione di grasso nei muscoli della coscia anteriore per almeno un arto inferiore. Viene creato, dunque, un profilo di composizione corporea per ogni individuo e per la popolazione totale studiata che ha completato la RM, come mostrato nella *figura 14*.

Tale valutazione della composizione corporea è stata confrontata con quella di 98 pazienti non acondroplasi presi dalla biobanca di Inghilterra con stesso BMI e sesso ma con un'età media di 54,3 anni. I dati raccolti hanno dimostrato che il grasso viscerale e sottocutaneo addominale, il grasso epatico e il grasso totale addominale erano bassi nei pazienti acondroplasi con valori vicini a quelli dei pazienti controllo senza malattia metabolica. Il volume muscolare delle cosce libero da massa grassa risultava ridotto e l'infiltrazione di grasso a livello dei muscoli anteriori della coscia era aumentata. Soltanto cinque soggetti avevano valori di grasso viscerale ed epatico superiori rispetto a quelli dei pazienti controllo con malattia metabolica.

In questo studio è stata proposta la RM come strumento per la valutazione della composizione corporea e del rischio cardiovascolare nella popolazione acondroplasi, tuttavia, sono necessari ulteriori studi per convalidare questo metodo. Anche i cambiamenti nel volume muscolare dei pazienti acondroplasi richiedono ulteriori approfondimenti. Questo studio supporta la crescente evidenza che il BMI non è uno strumento clinico utile per stabilire la composizione corporea

e il rischio cardiovascolare negli adulti acondroplatici; per cui la valutazione della composizione corporea tramite RM potrebbe essere una modalità più sensibile per stabilire il rischio cardiovascolare in questa popolazione, ma richiede ulteriori approfondimenti.<sup>65</sup>



**Figura 14.** Composizione corporea in quattro persone con acondroplasia. Le scansioni RM coronali e addominali assiali mostrano il tessuto adiposo viscerale (VAT) in rosso e il tessuto adiposo sottocutaneo addominale (ASAT) in blu. Inferiormente vi è la scansione assiale a livello degli arti inferiori. In fondo, le linee arancioni mostrano il profilo di composizione corporea individuale in relazione ai valori di riferimento (linee blu) basati sui valori medi della popolazione di riferimento della biobanca del regno unito libera da malattia metabolica (n=2927).<sup>65</sup>

#### 1.3.4 Calorimetria indiretta

La calorimetria indiretta misura il consumo di ossigeno ( $V_{O_2}$ ) e la produzione di anidride carbonica ( $V_{CO_2}$ ) per valutare il metabolismo energetico a riposo (REE) e il quoziente respiratorio (RQ). Il quoziente respiratorio può essere determinato tramite la calorimetria indiretta per determinare quale sia l'uso dei diversi substrati

alimentari.<sup>102</sup> Il metabolismo energetico a riposo rappresenta la più importante componente del metabolismo energetico totale, è infatti il 65-70% della spesa energetica quotidiana, tranne per i soggetti praticanti sport aerobici ad alta richiesta energetica. Quindi, la determinazione del metabolismo energetico a riposo può aiutare nella gestione dell'alimentazione e delle alterazioni energetiche in pazienti, per esempio, con patologie croniche o con obesità. Ciò può essere valutato, appunto, tramite la calorimetria indiretta che fornisce informazioni accurate e ha una buona precisione, per cui è una tecnica che può essere applicata negli studi clinici e di ricerca come metodo di riferimento.<sup>103</sup>

La spesa energetica può essere calcolata anche attraverso diverse formule che possono fornire una ragionevole stima del fabbisogno energetico; tuttavia, ci sono delle occasioni in cui è necessario misurare il REE direttamente. Si può procedere alla misurazione diretta tramite la calorimetria che misura la quantità di calore sprigionato dalla massa corporea; oppure si può procedere alla misurazione indiretta tramite la calorimetria indiretta.

La maggior parte delle calorimetrie indirette sono prodotte negli Stati Uniti e tutti eccetto una sono circuiti aperti. In tali circuiti il paziente respira l'aria della camera o quella fornita da un ventilatore meccanico ed espira l'aria dentro un sistema di campionamento del gas che eventualmente verrà rimessa dentro la camera. La differenza tra la concentrazione di gas nell'aria inspirata ed espirata e la frequenza ventilatoria sono misurate per determinare la  $V_{O_2}$ .<sup>102</sup>

Ad oggi le equazioni per predire il REE sono frequentemente usate anche nei bambini, per via dei fattori che spesso rendono difficile l'uso della calorimetria come i costi e la disponibilità di personale, tempo e appropriata velocità di misurazione. È stato condotto uno studio da Rodriguez et.al pubblicato nell'articolo "Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations" che aveva l'obiettivo di stabilire il grado di affidabilità di cinque equazioni comunemente usate per predire il REE rispetto alla calorimetria indiretta in 116 bambini e adolescenti obesi e non obesi di età compresa tra 7,8 e 16,6 anni. Il REE è stato misurato tramite la calorimetria indiretta a circuito aperto ed è stato calcolato in tutti i pazienti anche tramite le equazioni FAO/WHO/ONU<sup>3</sup> e tramite

---

<sup>3</sup> FAO: Food and Agriculture  
WHO: World Health Organization

quelle Schofield usando solo il peso (Schofield-W) oppure l'altezza e il peso (Schofield W-H) e sono stati messi a confronto i dati utilizzando il metodo di analisi di Bland-Altman, un'analisi grafica e numerica in cui l'accuratezza e la mancanza di accordo tra la calorimetria e le equazioni è stabilita calcolando il bias (differenza media e la deviazione standard delle differenze) . Nell'intera popolazione studiata non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i dati misurati tramite la calorimetria indiretta e quelli ottenuti con le equazioni di predizione e in particolare l'equazione Schofield con peso e altezza mostra la minima differenza e il migliore accordo.<sup>103</sup>

#### *1.3.5. Monitoraggio dell'obesità nel paziente acondroplasico alla luce dei differenti metodi di valutazione della composizione corporea*

Ad oggi, sottolineando l'importanza e la pericolosità dell'obesità, e con l'obiettivo di prevenire e/o trattare il paziente acondroplasico con obesità è stato proposto per la prima volta da Saint-Laurent et al. <sup>9</sup> un programma di monitoraggio che prevede l'integrazione di due strategie:

- Un protocollo per la valutazione dello stato nutrizionale di questi bambini fin dalla nascita con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza dell'obesità e di evidenziare situazioni a rischio che dovrebbero essere trattate.  
Tale protocollo prevede l'utilizzo di misure antropometriche, di valutazioni DXA e di un diario dietetico da visionare ad ogni visita di follow – up e l'esecuzione di esami del sangue ogni anno.
- Un piano personalizzato d'azione con l'obiettivo di lavorare individualmente sugli aspetti nutrizionali, psicologici, sportivi.

Durante il periodo di crescita i protocolli presenti suggeriscono una visita di follow up annuale, mentre negli adulti la frequenza si riduce ad una visita di follow-up biennale.

Ad oggi questo protocollo non è ancora previsto dalle linee guida ma in generale ciò ci fa capire come sia importante introdurre anche l'aspetto nutrizionale nel management dei pazienti con acondroplasia in modo da migliorare la loro qualità di vita.

Sotto riportato il protocollo per la valutazione dello stato nutrizionale nella popolazione acondroplastica fin dalla nascita, ripreso da "Obesity in achondroplasia patients: From evidence to medical monitoring" di Saint – Laurent et al. <sup>9</sup>

	<b>Misure e dati da registrare</b>	<b>Indici e risultati da monitorare</b>
<b>Misure antropometriche (ad ogni visita di follow- up ad eccezione della plicometria, dai 3 anni di età)</b>	Peso; Altezza e altezza da seduto;  circonferenza cranica;  circonferenze vita e fianchi,  spessore pieghe cutanee	BMI, altezza/peso, indice di Rohrer <sup>4</sup>  Da confrontare con i percentili di riferimento  Da confrontare con i percentili di riferimento  Circonferenza vita, indice vita/bacino
<b>DXA (in tutte le visite di follow – up)</b>	Composizione corporea: valutazione massa grassa e distribuzione massa grassa	Rapporto androide/ginoide
<b>Calorimetria indiretta (ogni due anni)</b>	Valutazione del metabolismo basale  Valutazione del coefficiente respiratorio	Confrontare con i normali range
<b>Diario alimentare (ad ogni visita di follow-up)</b>	Registrazione di 72 h Frequenza delle assunzioni di cibo	Apporto energetico, % dei macronutrienti e distribuzione energetica, % energia ad ogni pasto confrontata con il totale Valutazione del consumo di cibo e bevande
<b>Esami del sangue (ogni anno)</b>	Glicemia, insulinemia, lipidemia, leptina, grelina, ormoni anoressizzanti gastrointestinali, colecistochinina (CCK), polipeptide pancreatico (PP), polipeptide insulinotropico glucosio dipendente (GIP), GLP1, GLP2, ormone rilasciante corticotropina (CRH) , CART, MCH. Cortisolo, noradrenalina e ormoni tiroidei	Confrontare con i valori normali
<b>Misurazione della pressione arteriosa (ad ogni visita di follow-up)</b>		Confrontare con i valori normali

**Tabella 4.** Protocollo per la valutazione dello stato nutrizionale nella popolazione acondroplastica fin dalla nascita

<sup>4</sup> Indice di Rohrer= Altezza/peso<sup>3</sup>

## 1.4 Diagnosi e diagnosi differenziali

### 1.4.1 Diagnosi dell'acondroplasia

Le figure cliniche e radiologiche dell'acondroplasia sono state ben definite, anche se nessun algoritmo diagnostico formale è stato pubblicato.<sup>13</sup>

La diagnosi di acondroplasia dovrebbe essere sospettata nei nati con braccia corte a livello prossimale, testa larga, torace ristretto e dita corte. Quando c'è un sospetto clinico, le figure radiografiche possono confermare la diagnosi.

Le figure cliniche che possiamo ritrovare ad ogni età sono:

- Bassa statura sproporzionata;
- Macrocefalia con sporgenze frontali;
- Depressione del ponte nasale;
- Aspetto rizomelico delle braccia con pieghe cutanee ridondanti a livello degli arti;
- Limitazione nell'estensione del gomito;
- Brachidattilia;
- Configurazione a tridente delle mani;
- Ginocchia vare;
- Cifosi toracolombare (soprattutto nell'infanzia);
- Lordosi lombare molto accentuata che si sviluppa principalmente con l'inizio della deambulazione.

Le figure radiografiche che possiamo riscontrare sono:

- Ossa tubulari corte e robuste;
- Restringimento della distanza interpeduncolare soprattutto a livello della colonna vertebrale lombare;
- Spina iliaca squadrata e acetabolo orizzontale;
- Radiolucenza del femore prossimale.

La diagnosi di acondroplasia può essere stabilita in un probando sulla base delle caratteristiche cliniche e radiografiche e nei bambini che presentano tali caratteristiche tipiche non è necessaria una conferma molecolare per la diagnosi, anche se una conferma genetica può aiutare nell'utilizzo di nuovi trattamenti. In

coloro in cui vi è qualche incertezza invece, l'identificazione di una mutazione in FGFR3 tramite i test genetici molecolari può stabilire la diagnosi. <sup>13</sup>

La diagnosi di acondroplasia, quindi, può essere effettuata quando i sintomi e le caratteristiche radiografiche sono consistenti; in particolare sono stati stilati dei criteri diagnostici nelle Linee Guida per l'acondroplasia pubblicate nel Gennaio 2020 da Kubota et.al. che prevedono la valutazione di diversi items per giungere poi ad una diagnosi di certezza, probabilità o possibilità dell'acondroplasia. Tali criteri diagnostici sono riportati nella tabella sottostante e ripresi dall'articolo "Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia". <sup>104</sup>

<b>A. SINTOMI</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Bassa statura con marcata lunghezza corta delle estremità dovuta alla rizomelia (altezza inferiore a -3SD rispetto alla media, lunghezza corta delle estremità con un rapporto arm span/body height &lt; 0,96)</i></li> <li>2. <i>Tipica configurazione facciale con acrocefalia, fronte sporgente, ipoplasia medio facciale, protrusione della mandibola: circonferenza cranica &gt; 1SD rispetto alla media</i></li> <li>3. <i>Mani a tridente</i></li> </ol>
<b>B. CARATTERISTICHE ALL'RX</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Arti (AP): ossa tubulari spesse e coorte; metafisi delle ossa lunghe larghe e irregolari con deformità a coppa; collo femorale corto, radiolucenza femore prossimale, forma a V dell'epifisi distale del femore; fibula più lunga della tibia (rapporto lunghezza fibula/lunghezza tibia &gt; 1,1,)</i></li> <li>2. <i>Colonna vertebrale (AP, LL): ridotta distanza interpeduncolare nella colonna lombare; corpo vertebrale posteriore lombare concavo.</i></li> <li>3. <i>Pelvi (AP): spina iliaca ipoplasica e con una forma squadrata; tetto acetabolare piatto; la cavità della piccola pelvi ricorda un bicchiere di champagne</i></li> <li>4. <i>Cranio (AP; LL): ipoplasia delle ossa facciali</i></li> <li>5. <i>Mani (AP): mani a tridente e le ossa tubulari sono spesse e coorte</i></li> </ol>
<b>C. DIAGNOSI DIFFERENZIALI</b>
<p>Le patologie che entrano in DD con l'acondroplasia sono:</p> <p>Displasie scheletriche, come l'ipocondroplasia, displasia metatrofica e la pseudoacondroplasia. Quando la diagnosi differenziale tra queste patologie risulta difficile basandosi sulla clinica e le radiografie, allora bisognerà eseguire un test genetico</p>
<b>D. TEST GENETICO</b>
<p>La mutazione G380R sul gene di FGFR3 è riscontrata nel 97% dei casi</p>

**Tabella 5.** Criteri diagnostici per acondroplasia

Basandosi su questi items possiamo effettuare diagnosi di acondroplasia con diversi livelli di certezza:



➤ **DIAGNOSI CERTA**

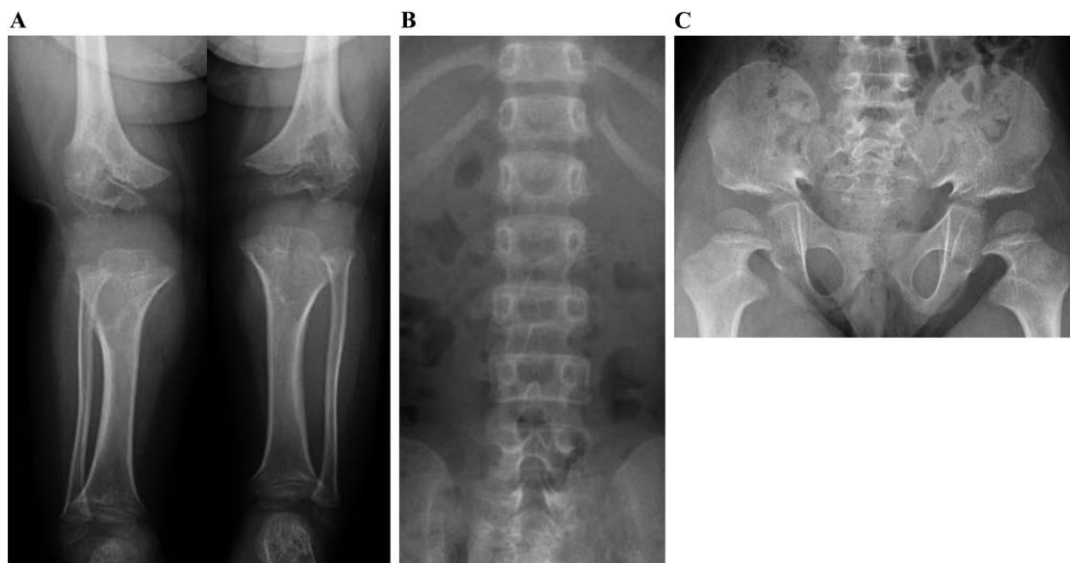
Sono soddisfatti tutti e tre i criteri A e i 5 criteri B ed escluse tutte le possibili patologie che rientrano in diagnosi differenziale. Oppure è soddisfatto il criterio D.

➤ **DIAGNOSI PROBABILE**

Sono soddisfatti almeno due criteri A e almeno tre criteri B ed escluse tutte le patologie che rientrano in diagnosi differenziale.

➤ **DIAGNOSI POSSIBILE**

Sono soddisfatti almeno due criteri A e almeno due criteri B ed escluse tutte le patologie che rientrano in diagnosi differenziale.



**Figura 15:** Rx in un paziente acondroplastico. A) Tibia corta e spessa, metafisi del femore e della tibia larghe, irregolari e a forma di coppa, fibula più lunga della tibia. B) restringimento della distanza interpeduncolare nella colonna lombare C) tetto acetabolare piatto, spina iliaca rettangolare, collo femorale corto<sup>104</sup>

#### 1.4.2 Diagnosi differenziali con l'acondroplasia

L'acondroplasia entra in diagnosi differenziale con altre patologie che possono determinare bassa statura. Negli anni sono state riconosciute più di 450 displasie scheletriche determinanti bassa statura; tuttavia, molte di queste sono estremamente rare e teoricamente tutte hanno delle specifiche caratteristiche cliniche e radiografiche che permettono di distinguerle dall'acondroplasia.<sup>105</sup> Tra le displasie scheletriche che possono essere confuse con l'acondroplasia abbiamo:

➤ **Ipocondroplasia**

Questa distinzione sembra essere la più difficile da effettuare poiché l'ipocondroplasia è una forma relativamente moderata di nanismo che condivide molte caratteristiche fenotipiche con l'acondroplasia.

➤ **Displasia tanatoforica di tipo I (TDI) e di tipo II (TDII)**

Esse sono delle condizioni sporadiche più severe di nanismo e solitamente sono letali.

➤ **Sindrome di SADDAN** (Severe Achondroplasia with Development Delay and Acanthosis Nigricans)

Questa è una condizione molto rara e letale di condrodisplasia accompagnata da achantosis nigricans e malformazioni cerebrali.

➤ **Condrodisplasia metafisaria**

➤ Altre **displasie metafisarie**

➤ **Pseudoacondroplasia**

Sono quasi tutte condizioni che presentano alla base una mutazione a carico di FGFR3 ma diverse rispetto a quelle principalmente causanti acondroplasia.<sup>13</sup>

## 1.5. Monitoraggio nell'acondroplasia

Dopo aver posto diagnosi di acondroplasia è importante mettere in atto delle strategie di monitoraggio e cura precoci per prevenire eventuali danni e complicanze importanti che possono svilupparsi all'interno della popolazione acondroplastica per via dell'anomala crescita ossea. Tali complicanze possono essere minimizzate se rilevate precocemente e proprio per tale motivo in diversi paesi sono state sviluppate delle linee guida per il monitoraggio nei pazienti acondroplastici, come per esempio quelle dell'Accademia Americana di Pediatria del 1995, revisionate nel 2005, per aiutare i medici nella cura preventiva.<sup>3 14</sup> Un follow-up regolare effettuato da un team esperto multidisciplinare può essere essenziale per prevenire o trattare complicanze neurologiche e respiratorie precoci, che si sviluppano principalmente durante i primi anni di vita e negli adulti e nello specifico tale follow-up è differente nelle diverse fasce d'età e riassunto nella tabella sottostante. (Tabella 6)<sup>14</sup>

<b>ETA'</b>	<b>VISITE ED ACCERTAMENTI</b>
Primi due anni di vita	Monitoraggio della circonferenza cranica; esecuzione di RM (per valutare la giunzione cervico-midollare); polisonnografia (per individuare apnee notturne); follow-up ortopedico (per prevenire il gibbo toracolombare e l'iperlordosi).
Infanzia (2-13 anni)	Monitoraggio dietetico per prevenire l'obesità; follow-up otorinolaringoiatrico; supporto psicologico per i genitori e il bambino affetto.
Adolescenza ed età adulta (> 13 anni)	Consulto genetico; informazioni circa la diagnosi prenatale; monitoraggio della stenosi del canale midollare lombare tramite visite di un chirurgo specialista

**Tabella 6.** Follow-up nell'acondroplasia

## 1.6 Trattamento nell'acondroplasia

Nel 1994, il campo di ricerca della condrodiplosia ha fatto progressi significativi con la scoperta che la mutazione attivante nel gene per FGFR3 è alla base di un ampio spettro clinico di condrodiplosie, includendo Hch, Ach, SADDAN e TD. All'interno delle possibilità di trattamento per l'acondroplasia abbiamo approcci chirurgici e ad oggi sono state valutate anche una serie di strategie non chirurgiche.

### 1.6.1 Approcci chirurgici

L'intervento chirurgico è un trattamento comune sia per il nanismo sproporzionato che proporzionato. Esso consiste nell'allungamento chirurgico degli arti per incrementare l'altezza finale dei soggetti affetti da displasia scheletrica con bassa statura.<sup>1</sup> È un intervento che prevede la rottura delle ossa, solitamente di femore, tibia e omero seguita dal posizionamento di un fissatore esterno prossimalmente e distalmente all'osteotomia con l'applicazione graduale di una distrazione per molti mesi per estendere la lunghezza ossea. Anche se tale procedura permette di raggiungere un allungamento medio di 20,5 cm con un miglioramento della qualità di vita e guadagno in termine funzionale, la sua applicazione è controversa per diversi motivi.<sup>106,107</sup> Innanzitutto, si tratta di un intervento doloroso e che richiede ripetuti interventi chirurgici con un tempo prolungato di permanenza degli strumenti ortopedici laddove è stata effettuata l'osteotomia e che è associato a un gran numero di complicanze: aumentato rischio di infezioni superficiali, complicazioni relative all'allungamento di tessuti non scheletrici inclusi nervi e vasi sanguigni, aumentato rischio di contrattura muscolare e di frattura.<sup>1,107</sup> Recenti innovazioni, come l'uso di fissatori intramidollari potrebbero migliorare i risultati e ridurre i rischi associati a tale intervento; tuttavia una valutazione pre-operatoria psicologica è necessaria per valutare il rapporto rischio-benefici.<sup>108</sup> Nel futuro, la combinazione tra l'allungamento chirurgico e le strategie farmacologiche potrebbe migliorare ulteriormente i risultati.<sup>2</sup>

### *1.6.2. Approcci non chirurgici: r-hGH*

La prima strategia terapeutica offerta per i pazienti acondroplasici fu il trattamento con GH ricombinante umano. Questo trattamento portò ad un aumento nella velocità di crescita nel lungo termine, però non furono stabiliti dei benefici chiari nel trattamento a lungo termine. Inoltre, l'effetto sulle proporzioni corporee è ancora sconosciuto, per cui ad oggi il suo uso per il trattamento dell'acondroplasia non è raccomandato di routine.<sup>109</sup>

### *1.6.3 Approcci non chirurgici: farmaci diretti alla segnalazione (“signaling”) cellulare di FGFR3*

Ad oggi gli approcci farmacologici sono diretti a bloccare l'attivazione di FGFR3 o a regolare altri pathway di segnalazione intracellulare che controllano la proliferazione e differenziazione condrocitaria.<sup>2</sup>

Diversi studi si sono concentrati su piccole molecole FGFR-tirosin chinasi inibitrici (TKI) con lo scopo di ridurre direttamente l'alta attività tirosin chinasi derivante dalla mutazione in FGFR3. Tale approccio ha dimostrato di essere valido in esperimenti su colture cellulari e organi ma nessuno ha avuto efficacia in esperimenti condotti su animali.<sup>110</sup>

Un approccio alternativo per inibire FGFR3 consiste nell'uso di anticorpi monoclonali diretti contro la parte extracellulare del recettore per bloccare il legame dei ligandi oppure si possono anche usare dei recettori solubili che possono legare e sequestrare i ligandi FGF impedendo la loro interazione con i recettori endogeni. Gli anticorpi monoclonali FGFR3 specifici hanno dato buoni risultati in colture cellulari ma non sono ancora stati studiati in vivo, mentre l'iniezione sottocutanea di un recettore solubile ricombinante FGFR3 in un modello di topo transgenico per acondroplasia ha portato a riduzione della mortalità e miglioramento della crescita scheletrica.<sup>111</sup>

La terapia più promettente per il trattamento dell'acondroplasia consiste, ad oggi, nell'uso di un analogo del peptide natriuretico C (CNP) chiamato BMN11 o Vosoritide.<sup>112</sup>

CNP e il suo recettore (recettore del peptide natriuretico B), sono riconosciuti come importanti regolatori della crescita longitudinale ossea. La sovraespressione di CNP nelle cartilagini o la sua infusione continua endovenosa normalizza il nanismo dei topi transgenici per acondroplasia, suggerendo quindi che la somministrazione di CNP potesse essere una strategia potente per il trattamento dell'acondroplasia. La segnalazione cellulare attivata dal legame di FGF a FGFR3 è funzionalmente antagonizzata dalla segnalazione di CNP attraverso NPR2, che riduce la fosforilazione ERK1/2 nei condrociti umani e aumenta la proliferazione condrocitaria e la crescita scheletrica nei modelli di topo acondroplasi. <sup>112</sup> Il 24 Giugno 2021 il farmaco ha ottenuto la prima approvazione da parte dell'EMA per il suo uso nei bambini acondroplasi di età superiore o uguale ai due anni le cui epifisi non siano ancora chiuse. Il suo uso ha dimostrato un aumento nella velocità di crescita di 1,6 cm/anno nei bambini acondroplasi. Il trattamento con una somministrazione sottocutanea di Vosoritide porta ad un sostenuto aumento della velocità di crescita annua con degli effetti collaterali generalmente molto moderati. <sup>113,114</sup>

CNP è un componente della famiglia dei peptidi natriuretici che comprende tre membri (ANP, BNP e CNP) che sembrano giocare un ruolo chiave nella regolazione metabolica migliorando la mobilizzazione lipidica, il metabolismo ossidativo e la pressione arteriosa. Anche se essi potrebbero avere degli effetti importanti sull'obesità classica, rimane incerto se l'uso di Vosoritide possa prevenire o meno l'obesità nell'acondroplasia in considerazione dei bassi livelli lipidici visti in questi pazienti. <sup>10</sup>

Nel contesto del trattamento dell'acondroplasia, infatti, è importante focalizzare l'attenzione anche sull'obesità, spesso associata a tale condizione, che dagli studi descritti nei capitoli precedenti abbiamo visto potenzialmente correlata alla stessa mutazione FGFR3 responsabile della bassa statura. Anche se non vi è un aumentato rischio di diabete, è importante monitorare lo sviluppo di obesità in questi pazienti poiché la sua presenza conduce ad un aumentato rischio di insorgenza di comorbidità severe e rischio cardio-vascolare. <sup>10</sup>

Lo studio condotto da Saint Laurent et. al e pubblicato nell'articolo "Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia" dimostra che la somministrazione precoce di sfgr3 sembra essere un trattamento promettente per l'acondroplasia, migliorativa della crescita ossea e di prevenzione allo sviluppo dell'obesità atipica.

#### *1.6.4 Approcci non chirurgici: farmaci verso pathway di segnalazione intracellulare non-FGF che controllano la proliferazione e differenziazione condrocitaria*

Diverse molecole di segnalazione e fattori di trascrizione sono coinvolti nei processi di crescita ossea e maturazione ossea. Un ruolo cruciale è operato da PTH/PTHrP, motivo per il quale si è provato ad effettuare iniezioni intermittenti di Teriparatide in topi affetti da acondroplasia portando ad una ripresa nello sviluppo scheletrico di questi topi. Tuttavia, l'uso di Teriparatide negli uomini è limitato a due anni per il trattamento dell'osteoporosi, mentre il suo uso negli uomini per trattare l'acondroplasia richiederebbe somministrazioni a lungo termine e quindi dei nuovi trials clinici sono necessari per valutarne l'efficacia e la sicurezza.<sup>115</sup>

Vi sono poi due altre strategie che prevedono l'impiego di farmaci usati per patologie non scheletriche.

La prima di queste prevede l'uso di meclozine, un farmaco in grado di promuovere la proliferazione e differenziazione condrocitaria e di attenuare la fosforilazione ERK1/2. Nelle colture cellulare ex vivo essa ha portato ad un aumento nella crescita longitudinale di cellule normali e mutate per FGFR3 espianate dalla tibia. La somministrazione orale di meclozine nei topi transegnici per acondroplasia ha portato ad un aumento della crescita longitudinale ossea ma non ha permesso di aumentare la dimensione del forame magno e del canale lombare midollare.<sup>116</sup> Tale strategia richiede ulteriori studi per confermarne l'efficacia nell'uomo.

La seconda prevede l'uso delle statine, farmaci che riducono i livelli di colesterolo, che aggiunte in coltura sembrano risolvere in difetto di condrogenesi evidenziato su cellule pluripotenti staminali derivanti da pazienti acondroplastici e correggere il fenotipo scheletrico di topi FGFR3<sup>Ach/+</sup> in vivo.<sup>117</sup> Tuttavia, vi sono diverse controversie circa l'uso delle statine come approccio terapeutico in pazienti acondroplastici: innanzitutto si tratta di pazienti che presentano già bassi livelli di colesterolo, per cui l'uso cronico della statina non dovrebbe essere indicato; inoltre più recenti studi hanno evidenziato che il loro uso ritarda lo sviluppo della cartilagine e riduce l'espressione dei principali regolatori della crescita cartilaginea.<sup>118</sup> 10

## **2. RAZIONALE DELLO STUDIO**

Il 13-43% dei soggetti con acondroplasia sono a rischio di sovrappeso e obesità, condizione che, tuttavia, spesso viene descritta in maniera imprecisa per il mancato uso di curve di riferimento per patologia e per i limiti insiti nell'uso stesso del BMI. Risultano, inoltre, scarsi i dati relativi alla composizione corporea in tale gruppo di pazienti. È risaputo che soggetti adulti con acondroplasia hanno un rischio cardio-metabolico aumentato; tuttavia, non è noto se questo rischio inizi ad esprimersi già in epoca pediatrica. Il razionale di questo studio pilota condotto su una coorte monocentrica di soggetti acondroplasici è quello di valutare BMI e composizione corporea mediante DXA e BIA per caratterizzarne la massa grassa, la sua distribuzione e la sua relazione con parametri di rischio cardio-vascolare gluco-metabolici precoci.



### 3. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio trasversale monocentrico

**Obiettivo primario:**

Valutazione della composizione corporea mediante DXA e la sua relazione con il BMI secondo le curve di riferimento per patologia in una coorte di soggetti con acondroplasia.

**Obiettivi secondari:**

Valutazione di

- Metabolismo glucidico;
- Metabolismo lipidico;
- Transaminasi;
- Profilo metabolico in soggetti obesi e non obesi
- Dati impedenziometrici mediante BIA;
- Relazione tra composizione corporea mediante DXA e metabolismo glucolipidico.

Tutti gli obiettivi sono stati valutati in base al sesso, al BMI e in base a pregressa decompressione del forame magno.

## 4.SOGGETTI

Sono stati arruolati pazienti seguiti presso il centro di endocrinologia dell'Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova rispettando i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

### **Criteri di inclusione:**

Pazienti acondroplasici con:

1. età compresa tra 5 e 20 anni;
2. almeno una DXA durante il follow-up;
3. valutazione del profilo gluco-lipidico nella stessa data di esecuzione della DXA  $\pm$  6 mesi;

### **Criteri di esclusione:**

1. Pazienti con acondroplasia di età inferiore ai 5 anni o maggiore di 20 anni;
2. Pazienti con acondroplasia senza valutazioni DXA.

## 5.METODI

A partire da un totale di 154 soggetti con acondroplasia diagnosticata o confermata presso l'istituto Giannini Gaslini, 106 ricadevano nella fascia di età interessata. Sono stati raccolti mediante studio trasversale dati demografici, antropometrici, laboratoristici e strumentali di 27 pazienti; in particolare:

### 1. Dati auxologici:

- Peso (kg, percentile per patologia);
- Altezza (cm, percentile per patologia);
- Sitting height (cm, percentile per patologia);
- BMI ( $\text{kg/m}^2$ , SDS WHO, percentili Hoover-Fong<sup>71</sup>, SDS Merker, percentili Merker<sup>72</sup>);
- Stadio puberale secondo Tanner (T1, T2, T3, T4, T5)

### 2. Dati biochimici

- Metabolismo glucidico:
  - o Glicemia (mg/dl);
  - o Emoglobina glicata (%)
  - o Insulina (uU/mL)
- Metabolismo lipidico
  - o Trigliceridi (mg/dL)
  - o Colesterolo totale (mg/dL)
  - o LDL (mg/dL)
  - o HDL (mg/dL)
- Funzione epatica
  - o GOT (mg/dL)
  - o GPT (mg/dL)
  - o GGT (mg/dL)
- Metabolismo calcio/fosforo
  - o Calcio (mg/dL)
  - o Fosforo (mg/dL)
  - o PTH (ng/L)
  - o Fosfatasi alcalina (U/L)
  - o 25OH Vitamina D (ng/mL)

- Concentrazione di marcatori ossei quando presenti (adiponectina; osteocalcina; telopeptide C corto; fosfatasi alcalina ossea)
- Concentrazione di LH, FSH, (U/L), estradiolo/testosterone (ng/dL)

### 3. Valutazioni densitometriche:

Tutti i soggetti sono stati valutati mediante DXA Lunar Prodigy GE per:

- Massa grassa al corpo intero senza testa (kg e %);
- Massa magra in kg al corpo intero senza testa;
- Rapporto massa grassa tronco/massa grassa totale; massa grassa gambe/massa grassa totale; massa grassa arti/ massa grassa tronco;
- Densità minerale ossea (BMD g/cm<sup>2</sup> e Z-score) e Contenuto minerale osseo (BMC g)
  - o al corpo intero senza testa;
  - o al rachide L1-L4;
- BMAD (densità minerale ossea apparente) e BMAD Z-score al rachide L1-L4

### 4. Valutazione BIA

Un sottogruppo è stato inoltre valutato mediante BIA InBody 770 per:

- Peso BIA (kg)
- Massa muscolo scheletrico (kg)
- Massa Grassa (kg e %)
- IMC (indice di massa corporea kg/m<sup>2</sup>)
- Rapporto AEC (acqua extracellulare corporea)
- Rapporto AEC tronco
- Area grasso viscerale (cm<sup>2</sup>)
- Massa grassa segmentale tronco (kg, %)
- ACT (L) (acqua corporea totale)
- AIC (L) (acqua intracellulare corporea)
- AEC (L) (acqua extracellulare corporea)
- Edema index (rapporto AEC/ACT)

- Angolo di fase (°)
- Massa cellulare corporea (kg)
- SMI (kg/m<sup>2</sup>) (skeletal mass index)
- Indice di massa grassa alipidica (kg/m<sup>2</sup>)
- Circonferenza braccio (cm)
- Circonferenza vita (cm)
- Metabolismo basale (kcal)

## **5.1 Analisi statistica**

Sono stati calcolati media e SD di tutte le variabili numeriche; parametri nominali sono stati espressi come %. Le analisi sono state condotte per la coorte in toto, in base al genere, in base ad obesità si/no, stenosi del forame magno si/no. La differenza tra gruppi è stata valutata mediante unpaired T-test e mediante test del Chi quadro. Tali analisi sono state ripetute anche nel sottogruppo con valutazione BIA. Le correlazioni tra BMI percentile, massa grassa% e in kg e parametri gluco-metabolici sono stati valutati mediante il test di pairwise. Un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato significativo.

## 6.RISULTATI

### 6.1 Descrizione della coorte in studio

In base ai criteri dello studio sono stati valutati 27 soggetti (25,5% della coorte valutabile), 15 maschi e 12 femmine, con acondroplasia con età media di  $10,8\pm 4,0$  anni. Dodici soggetti sono stati sottoposti ad un intervento per stenosi del forame magno ad un'età media di 3,1 anni; mentre 4 soggetti sono stati sottoposti all'intervento di allungamento ad un'età media di 11,8 anni, tra 10,6 e 13,1 anni. Lo stadio puberale era un Tanner 1 in 18 soggetti, Tanner 5 in 4 e Tanner tra 2-4 in 5. La rimozione dello strumentario di allungamento è stata effettuata circa 12-18 mesi dopo l'intervento.

### 6.2 Dati auxologici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base al sesso

#### 6.2.1 Dati auxologici

I soggetti di sesso maschile e femminile risultavano comparabili in termini di età, statura, peso, sviluppo puberale, BMI WHO, BMI SDS in base alle curve di Merker e BMI percentile secondo le curve di Merker. (Tabella 7)

Tabella 7. Età, parametri antropometrici, Tanner

	Coorte totale =27	M =15	F =12	P
Età (anni)	10,8±4,0	11,4±3,8	9,9±4,2	0,3
Statura (cm)	105,8±15,2	107,8±14,7	103,2±16,2	0,5
Statura (m)	1,1±0,2	1,1±0,1	1,0±0,2	0,5
Tanner	1,9±1,5	1,9±1,4	1,8±1,5	0,8
Peso	31,4±21,7	34,6±25,3	27,4±16,3	0,4
BMI	26,1±9,8	27,5±12,2	24,4±5,5	0,4
BMI WHO	2,4±1,1	2,5±1,3	2,3±0,8	0,7
BMI SDS MRK	0,5±1,4	0,5±1,6	0,5±1,2	0,9
BMI pct MRK	58,8±31,2	56,2±32,0	62,1±30,8	0,6

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra femmine e maschi nei parametri gluco-metabolici, lipidici e di transaminasi. (Tabella 8) Globalmente è stata rilevata una glicemia lievemente più alta nei maschi, ed un'iperinsulinemia sia nei maschi che nelle femmine con valori medi di 19,6 uU/mL, ma non in modo statisticamente significativo. I valori di trigliceridi, colesterolo e LDL sono nella norma. I valori di HDL sono ai limiti inferiori sia nel sesso maschile che femminile con valori medi di 55,5 mg/dL. Per quanto riguarda le transaminasi si sono riscontrati valori normali ad eccezione della GOT che nel sesso femminile è ai limiti superiori con valori medi di 28,0 U/L.

**Tabella 8.** Parametri gluco-metabolici

	<b>Coorte totale n =27</b>	<b>M n =15</b>	<b>F n =12</b>	<b>P</b>
<b>Glicemia [60-100 mg/dL]</b>	88,3±13,1 (n=26)	91,5±13,7 (n=14)	84,5±12,0	0,2
<b>HbA1c (4-6%)</b>	4,9±0,3 (n=23)	5,0±0,2 (n=11)	4,9±0,3	0,2
<b>Insulina [2,6-24,9 uU/mL]</b>	19,6±33,5 (n=22)	17,3±18,0 (n=10)	21,6±43,2	0,8
<b>Trigliceridi [30-160 mg/dL]</b>	57,0±20,3 (n=24)	59,2±26,3 (n=12)	54,8±12,6	0,6
<b>Colesterolo totale [80-180 mg/dL]</b>	151,5±24,0 (n=24)	146,3±26,8 (n=12)	156,8±20,7	0,3
<b>HDL [55-100 mg/dL]</b>	55,5±12,3 (n=24)	53,0±13,4 (n=12)	56,9±11,4	0,4
<b>LDL [0-99 mg/dL]</b>	86,2±21,8 (n=24)	81,9±23,3 (n=12)	90,6±20,2	0,3
<b>GOT [0-40 U/L]</b>	26,0±6,2 (n=25)	24,1±5,5 (n=13)	28,0±6,4	0,1
<b>GPT [0-40 U/L]</b>	15,9±4,7 (n=25)	16,5±5,6 (n=13)	15,2±3,7	0,4
<b>GGT [0-40 U/L]</b>	12,8±4,8 (n=25)	13,9±5,5 (n=13)	11,5±3,6	0,2

### 6.2.2 Composizione corporea mediante DXA

Tutti i soggetti della coorte dello studio sono stati valutati mediante DXA. Non emergevano differenze statisticamente significative tra il sesso maschile e quello femminile (Tabella 9).

I maschi tendenzialmente avevano più massa non grassa (*free fat mass*) rispetto al sesso femminile ma non in maniera statisticamente significativa (n.s.), mentre la massa grassa e il rapporto massa grassa tronco/massa grassa totale erano comparabili tra i due sessi.

Per quanto riguarda la massa ossea risultava nei limiti inferiori della norma per età e sesso sia al rachide che al TBLH nel sesso maschile, mentre era nella norma al rachide e sotto la norma al TBLH nel sesso femminile. Complessivamente i maschi risultavano avere un BMD Z-score inferiore al rachide L1-L4, e maggiore al TBLH rispetto alle femmine (n.s.).

Quando prese in considerazione le dimensioni ridotte dei soggetti Ach, il BMAD risulta superiore rispetto al BMD, completamente nella norma nel sesso femminile e nei limiti inferiori per età e sesso nel sesso maschile.

**Tabella 9.** Parametri di composizione corporea mediante DXA

	Coorte totale n=27	M n = 15	F n = 12	P
Massa grassa (kg)	11,2±12,8	12,9±15,3	9,2±8,8	0,5
Tessuto (%) TBLH	35,6±11,6	35,7±13,1	35,4±10,2	1,0
Massa magra(kg) TBLH	15,6±8,3	17,0±9,4	14,0±6,7	0,4
L1-L4 BMD Z-score	-1,3±1,2 (n=26)	-1,6±1,2 (n=14)	-1,0±1,0	0,2
Massa grassa tronco/massa grassa totale	0,42±0,08	0,42±0,09	0,41±0,06	0,7
BMAD Z-score	-0,8±1,7(n=26)	-1,1±1,5 (n=14)	-0,5±1,9	0,4
TBLH BMD Z-score	-2,2±0,9	-1,9±1,0	-2,3±0,7	0,2



### 6.3 Dati auxologici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base a obesità/non obesità

Dal momento che non sono state trovate differenze statisticamente significative tra sesso maschile e sesso femminile sono stati analizzati gli stessi parametri confrontando soggetti obesi e non obesi. In base alle curve di crescita di Hoover-Fong (>95 percentile) sono stati definiti obesi 8 pazienti (29.6%) e non obesi 19 pazienti. La percentuale era lievemente più alta nei maschi (Fig. 16). Utilizzando le curve di Merker, 3 pazienti su 8 non risultavano cadere nella definizione di obesità, pur presentando valori di peso elevato (62.5% obesi degli 8 soggetti rilevati mediante Hoover-Fong). Si è deciso quindi di confrontare soggetti obesi e non obesi secondo le prime curve.

#### 6.3.1 Dati auxologici

Confrontando i due gruppi è emerso che soggetti obesi avevano un'età superiore rispetto ai non obesi [13,7 (7,8-19,6) vs 9,5(5,5-15,7)], erano significativamente più alti (120,1 cm vs 99,7 cm), più maturi dal punto di vista puberale (Tanner 2,9 vs 1,4), con un BMI significativamente differente sia utilizzando le curve WHO (3,6 vs 2,0), sia le curve di Merker (2,1 vs -0,2 SDS e 89,3 vs 46,0 percentile) (Tabella 10).

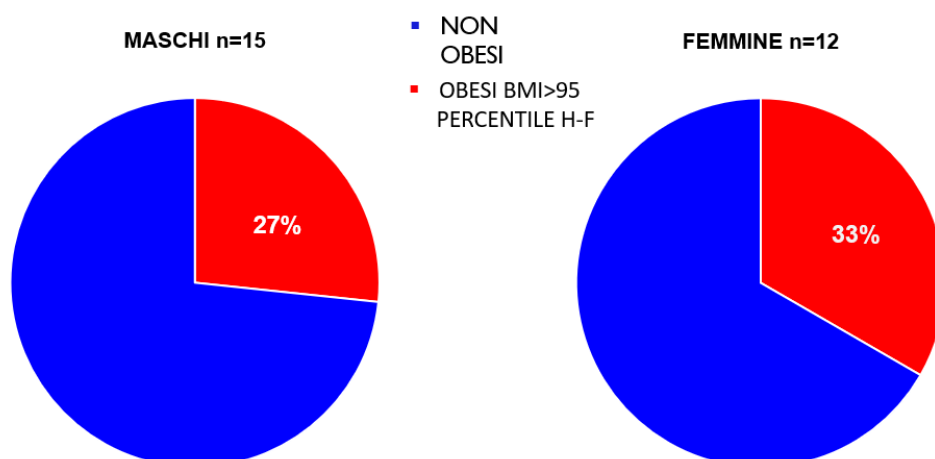


Figura 16. BMI nei pazienti acondroplasici utilizzando le curve per patologia Hoover-Fong.

**Tabella 10** Età; Tanner; parametri antropometrici

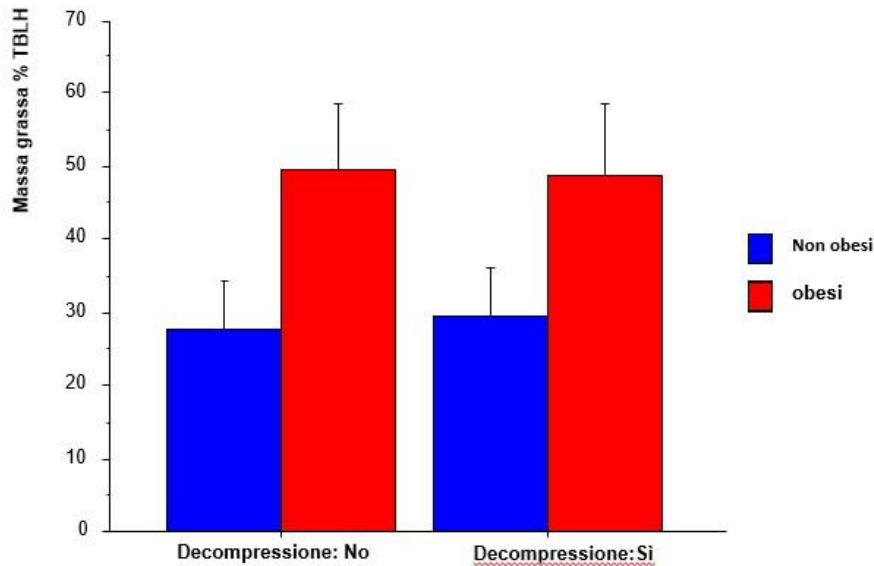
	<b>Coorte totale n=27</b>	<b>Obesi n=8</b>	<b>Non obesi n=19</b>	<b>P</b>
<b>Sesso (F/M)</b>	12/15	4/4	8/11	0.7
<b>Intervento di decompressione</b>	12	3	9	0.6
<b>Età (anni)</b>	10,8±4,0	13,7±4,7	9,5±2,9	0,009
<b>Statura (cm)</b>	105,1±15,2	120,1±16,3	99,7±10,1	0,0005
<b>Statura (m)</b>	1,1±0,2	1,2±0,2	1,0±0,1	0,0005
<b>Tanner</b>	1,9±1,5	2,9±1,9	1,4±1,0	0,01
<b>Peso</b>	31,4±21,7	55,3±27,1	21,3±5,6	<0,0001
<b>BMI</b>	26,1±9,8	37,5±11,7	21,4±2,1	<0,0001
<b>BMI WHO</b>	2,4±1,1	3,6±1,0	2,0±0,7	<0,0001
<b>BMI SDS MRK</b>	0,5±1,4	2,1±1,3	-0,2±0,8	<0,0001
<b>BMI pct MRK</b>	58,8±31,1	89,3±15,8	46,0±26,6	0,0003

Dodici pazienti della coorte dello studio sono stati sottoposti all'intervento di decompressione per la stenosi del forame magno, di cui 3 sono risultati obesi e 9 non obesi (n.s.).

Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nei valori medi di BMI (24,9 vs 27,7), BMI SDS secondo Merker (0,7 vs 0,4) (*Tabella 11*) e % di massa grassa mediante DXA (*Fig.17*) tra i pazienti che hanno effettuato l'intervento di decompressione della stenosi del forame magno e coloro che invece non l'hanno effettuato. Inoltre, soggetti decompressi e non avevano i restanti parametri antropometrici, gluco-lipidici-metabolici e densitometrici comparabili.

**Tabella 11.** Valutazione del BMI in base all'esecuzione dell'intervento di decompressione della stenosi del forame magno

	<b>Coorte totale n =27</b>	<b>Decompressione n = 12</b>	<b>No decompressione n= 15</b>	<b>P</b>
<b>Obesi/non obesi</b>	8/27	3/9	5/10	0.6
<b>BMI</b>	26,1 ±9,8	24,9±6,8	27,7±12,6	0,5
<b>BMI SDS MRK</b>	0,5±1,4	0,4±1,6	0,7±1,3	0,7



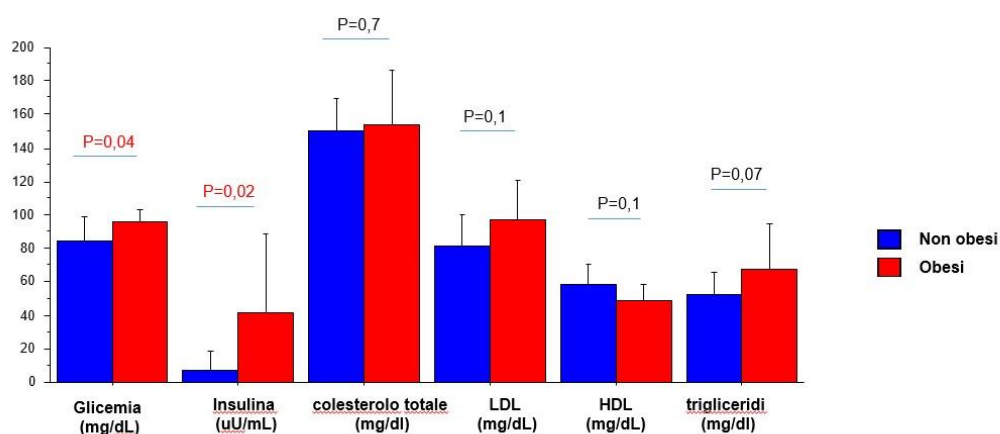
**Figura 17.** Valutazione della %massa grassa in base all'esecuzione dell'intervento di decompressione stenosi forame magno

### 6.3.2 Dati biochimici

I pazienti obesi della coorte dello studio sono risultati compromessi dal punto di vista metabolico: dal punto di vista insulinemico, con una differenza statisticamente significativa rispetto ai non obesi (41,3 vs 7,3 uU/L), glicemico, con valori prossimi a 100 mg/dl e dal punto di vista lipidico, con un HDL tendenzialmente più basso rispetto ai valori normali e rispetto alla popolazione non obesa (49,1 mg/dL vs 57,9 mg/dL); dal punto di vista epatico i valori risultavano nella norma, tuttavia soggetti obesi presentavano valori significativamente più alti di GGT (16,1 U/L vs 11,2 U/L) e transaminasi (n.s.) rispetto ai non obesi. (Tabella 12) (Fig.18)

**Tabella 12.** Parametri gluco-metabolici

	<b>Coorte totale n =27</b>	<b>Obesi n =8</b>	<b>Non obesi n =19</b>	<b>P</b>
<b>Glicemia [60-100 mg/dL]</b>	88,3±13,2 (n=26)	96,0±6,9	84,8±13,9 (n=18)	0,04
<b>HbA1c</b>	4,9±0,3 (n=23)	5,0±0,3	4,9±0,3 (n=15)	0,8
<b>Insulina [2,6-24,9 uU/mL]</b>	19,6±33,5 (n=22)	41,3±47,7	7,3±11,6 (n=14)	0,02
<b>Trigliceridi [30-160 mg/dL]</b>	57,8±20,3 (n=24)	67,5±27,0	53,2±15,1 (n=16)	0,07
<b>Colesterolo totale [80-180 mg/dL]</b>	151,5±24,0(n=24)	154,6±31,8	150,0±20,1(n=16)	0,7
<b>HDL [55-100 mg/dL]</b>	55,0±12,3(n=24)	49,1±9,1	57,9±12,9 (n=16)	0,1
<b>LDL [0-99 mg/dL]</b>	86,3±21,8(n=24)	96,8±24,3	81,0±19,1 (n=16)	0,1
<b>GOT [0-40 U/L]</b>	26,0±6,1 (n=25)	23,1±6,7	27,3±5,6 (n=17)	0,1
<b>GPT [0-40 U/L]</b>	15,9±4,7(n=25)	18,5±5,4	14,6±4,0 (n=17)	0,06
<b>GGT [0-40 U/L]</b>	12,8±4,8 (n=25)	16,1±6,8	11,2±2,4 (n=17)	0,01



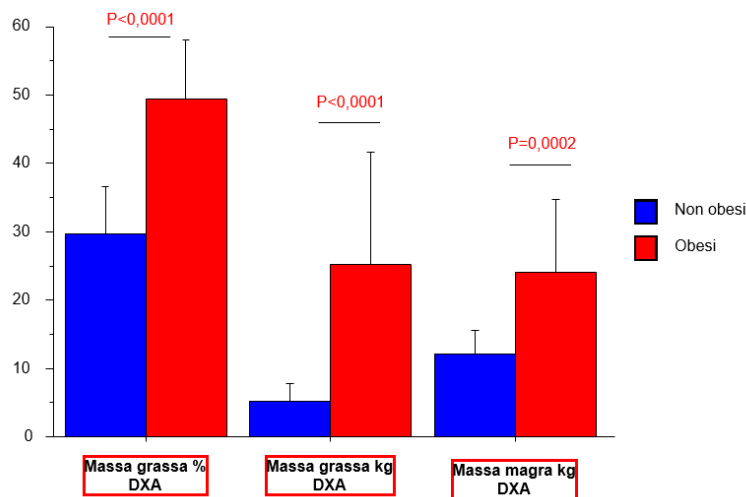
**Figura 18.** Metabolismo lipidico e metabolismo glucidico in pazienti pediatrici acondroplastici obesi vs non obesi

### 6.3.3 Composizione corporea mediante DXA

Tutti i soggetti sono stati studiati tramite DXA che riporta valori di massa grassa statisticamente maggiori negli obesi rispetto ai non obesi (25,4 vs 5,3 kg) con una percentuale prossima al 50%, statisticamente più alta rispetto ai non obesi (49,3 vs 29,8%); da segnalare che tali soggetti presentano anche massa non grassa significativamente superiore (23,9 vs 12,2 kg). Dal punto di vista della massa ossea, soggetti obesi presentano un BMD L1-L4 ed una BMAD perfettamente nella norma per età e sesso e valori di BMD al TBLH nei limiti inferiori; al contrario i soggetti non obesi cadono nei limiti inferiori e sotto la norma, rispettivamente a tali siti scheletrici. (Tabella 13)

**Tabella 13.** Parametri di composizione corporea mediante DXA

	<b>Coorte totale n = 27</b>	<b>Obesi n = 8</b>	<b>Non obesi n = 19</b>	<b>P</b>
<b>Massa grassa (kg)</b>	11,2±12,8	25,4±16,3	5,3±2,4	<0,0001
<b>Tessuto TBLH (%)</b>	35,6±11,6	49,3±8,7	29,8±6,9	<0,0001
<b>Massa magra(kg) TBLH</b>	15,6±8,3	23,9±10,7	12,2±3,4	0,0002
<b>massa grassa tronco/m grassa totale</b>	0,42±0,08	0,50±0,07	0,38±0,05	<0,0001
<b>L1-L4 BMD Z-score</b>	-1,3±1,1 (n=26)	-0,8±1,3	-1,5±1,0 (n=18)	0,2
<b>BMAD Z-score</b>	-0,8±1,7 (n= 26)	0,1±1,9	-1,2±1,4 (n=18)	0,05
<b>TBLH BMD Z-score</b>	-2,1±0,9	-1,4±0,7	-2,4±0,8	0,004



**Figura 18.** Massa grassa % e in kg e massa magra in kg mediante DXA in soggetti con acondroplasia obesi e non obesi.

## 6.4 Dati auxologici, biochimici, densitometrici mediante DXA e impedenziometrici in un sottogruppo valutato mediante BIA

Nel nostro studio n =11 soggetti avevano effettuato BIA; si è provveduto ad effettuare le stesse valutazioni eseguite precedentemente, per cui dati clinici, biochimici e densitometrici con l'aggiunta della valutazione della composizione corporea anche mediante BIA.

### 6.4.1 Dati auxologici

Si tratta di una popolazione più giovane, con età media  $9,1 \pm 3,0$  anni, senza alcuna differenza statisticamente significativa tra sesso maschile e femminile sia dal punto di vista clinico che gluco-metabolico ad eccezione delle transaminasi ossalacetiche (GOT) che erano superiori nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (32,0 vs 27,3) (Tabella 14, Tabella 15).

**Tabella 14.** Et , parametri antropometrici, Tanner nel sottogruppo di soggetti Ach con BIA

	<b>Coorte totale n=11</b>	<b>Maschi n=6</b>	<b>Femmine n=5</b>	<b>P</b>
<b>Et� (anni)</b>	9,1±3,0	10,3±3,6	7,6±1,2	0,1
<b>Statura (cm)</b>	100,0±11,8	104,3±14,4	94,9±5,1	0,2
<b>Statura (m)</b>	1,0±0,1	1,0±1,4	0,95±0,1	0,2
<b>Tanner</b>	1,4±1,2	1,7±1,6	1,0	0
<b>Peso</b>	24,2±9,7	27,0±12,1	20,9±5,5	0,3
<b>BMI</b>	24,2±6,6	24,3±7,9	24,0±5,4	0,9
<b>BMI WHO</b>	2,5±1,3	2,3±1,6	2,7±0,9	0,7
<b>BMI SDS MRK</b>	0,5±1,8	0,05±2,0	1,0±1,7	0,4
<b>BMI pct MRK</b>	53,4±37,6	41,9±35,4	67,3±39,0	0,3

**Tabella 15.** Parametri gluco-metabolici nel sottogruppo di soggetti Ach con BIA

	<b>Coorte totale n=11</b>	<b>M n = 6</b>	<b>F n =5</b>	<b>P</b>
<b>Glicemia [60-100 mg/dL]</b>	89,2±11,7	92,0±15,2	85,8±5,3	0,4
<b>HbA1c [4-6%]</b>	6,9±6,0 (n=10)	5,0±0,2 (n=5)	8,8±8,5	0,1
<b>Insulina [2,6-24,9 uU/mL]</b>	14,1±19,1 (n=10)	23,1±24,7 (n=5)	5,0±3,2	0,1
<b>Trigliceridi [30-160 mg/dL]</b>	52,9±18,6	56,3±24,8	48,8±7,5	0,5
<b>Colesterolo totale [80-180 mg/dL]</b>	151,5±28,7	149,5±32,6	154,0±26,6	0,8
<b>HDL [55-100 mg/dL]</b>	57,5±9,6	60,2±10,6	54,2±8,0	0,3
<b>LDL [0-99 mg/dL]</b>	83,5±24,9	75,8±27,0	92,8±21,2	0,3
<b>GOT [0-40 U/L]</b>	29,5±3,3	27,3±2,3	32,0±2,5	0,009
<b>GPT [0-40 U/L]</b>	17,9±5,5	18,5±7,3	17,2±2,7	0,7
<b>GGT [0-40 U/L]</b>	11,3±2,2	11,5±2,3	11,0±2,4	0,7

#### 6.4.2 Composizione corporea mediante DXA

Tutti i soggetti sono stati studiati tramite DXA; i maschi avevano massa grassa superiore di 2,2 kg, ma una % di massa grassa inferiore del 2% rispetto alle femmine. Dal punto di vista densitometrico maschi e femmine sono comparabili per BMAD Z-score e BMD Z-score al corpo intero, con valori ridotti di BMD Z-score L1-L4 nei maschi (n.s.). (Tabella 16)

**Tabella 16.** Valutazione della composizione corporea tramite DXA nel sottogruppo di soggetti Ach con BIA

	Coorte totale n=11	M n = 6	F n = 5	P
<b>Massa grassa (kg)</b>	7,4±6,0	8,4±7,7	6,1±3,7	0,6
<b>Tessuto TBLH (%)</b>	33,0±11,9	32,1±13,6	34,0±11,1	0,8
<b>Massa magra(kg) TBLH</b>	12,6±3,8	14,2±4,4	10,7±1,8	0,1
<b>Massa grassa tronco/massa grassa totale</b>	0,40±0,07	0,40±0,08	0,38±0,07	0,7
<b>L1-L4 BMD Z-score</b>	-1,4±0,9 (n=10)	-1,6±1,2 (n=5)	-1,0±0,6	0,4
<b>BMAD Z-score</b>	-1,0±0,9 (n=10)	-1,0±0,7 (n=5)	-1,0±1,1	1,0
<b>TBLH BMD Z-score</b>	-2,1±0,9	-2,0±1,1	-2,1±0,7	0,9

#### 6.4.3 Composizione corporea mediante BIA in sesso maschile e femminile

Per quanto riguarda i dati BIA si conferma massa grassa in kg e massa magra maggiore nei maschi rispetto alle femmine, anche se non significativamente, e una



massa grassa percentuale maggiore nel sesso femminile. Non vi era alcuna differenza significativa per i restanti parametri BIA ad eccezione dell'edema index significativamente maggiore nel sesso femminile rispetto al maschile. Nel dettaglio si rilevano le differenze di genere classiche: maggiore percentuale di massa grassa nelle femmine, maggior massa muscolare nel maschio. La massa grassa segmentale al tronco % risulta essere più di cento volte elevata rispetto alla norma per statura in entrambi i sessi; il metabolismo basale risulta di 33,1 kcal/kg di peso nelle femmine e di 31,1 kcal/kg di peso nei maschi, leggermente maggiore nel sesso femminile (Tabella 17) e comparabile a quello ottenuto in una coorte di 22 bambine con pubertà precoce ad un'età media di 10,1±3,1 anni e un BMI SDS medio di -0,2±1,65 DS con un metabolismo basale risulta di 30,1 ± 7,0 kcal/kg (dati non pubblicati, studio in corso).

**Tabella 17.** Valutazione della composizione corporea tramite BIA (M/F)

	<b>Coorte totale n =11</b>	<b>M n= 6</b>	<b>F n= 5</b>	<b>P</b>
<b>Peso BIA (kg)</b>	24,6±9,8	27,6±12,0	21,0±5,5	0,3
<b>Massa muscolo scheletrico (kg)</b>	8,1±3,0	9,4±3,4	6,5±1,4	0,1
<b>Massa Grassa (kg)</b>	8,2±6,3	9,0±8,2	7,2±3,8	0,7
<b>Massa grassa (%)</b>	30,5±11,8	28,7±13,6	32,7±10,1	0,6
<b>IMC</b>	23,8±6,2	24,4±7,9	23,0±4,1	0,7
<b>Rapporto AEC</b>	0,374±0,005	0,372±0,005	0,377±0,004	0,1
<b>Rapporto AEC tronco</b>	0,372±0,005	0,370±0,004	0,375±0,004	0,09
<b>Area grasso viscerale</b>	24,1±32,1	26,9±39,9	20,7±23,7	0,8
<b>Massa grassa segmentale tronco (kg)</b>	2,7±3,4	3,1±4,4	2,2±2,1	0,7
<b>Massa grassa segmentale tronco (%)</b>	235,8±290,7	250,0±367,0	218,8±205,2	0,9
<b>ACT (L)</b>	12,3±3,6	13,9±4,2	10,4±1,7	0,1
<b>AIC (L)</b>	7,7±2,3	8,8±2,6	6,5±1,1	0,1
<b>AEC (L)</b>	4,6±1,3	5,1±1,5	3,9±0,6	0,1

<b>Edema index</b>	0,374±0,005	0,370±0,005	0,378±0,003	0,02
<b>Angolo di fase(°)</b>	5,4±0,4	5,6±0,5	5,2±0,4	0,2
<b>Massa cellulare corporea</b>	11,1±3,3	12,6±3,8	9,3±1,5	0,1
<b>SMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8,0±1,2	8,0±1,5	8,1±0,4	1,0
<b>Indice di massa grassa alipidica (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15,9±1,2	16,5±1,2	15,3±1,0	0,1
<b>Circonferenza braccio (cm)</b>	24,3±8,4	26,6±6,2	21,6±10,6	0,4
<b>Circonferenza vita (cm)</b>	50,5±11,9	55,6±9,3	44,5±12,9	0,1
<b>Metabolismo basale (kcal)</b>	725,0±107,3	772,2±123,4	668,4±49,4	0,1
<b>Metabolismo basale/kg (kcal/kg)</b>	32,0±7,5	31,1±8,7	33,1±6,5	0,7

Considerando il valore di massa grassa percentuale, è emerso che il valore misurato mediante BIA risulta leggermente inferiore rispetto a quello misurato mediante DXA, con una differenza % di circa 1,3 nelle femmine e di circa 3,4% nei masch. (Fig. 19).

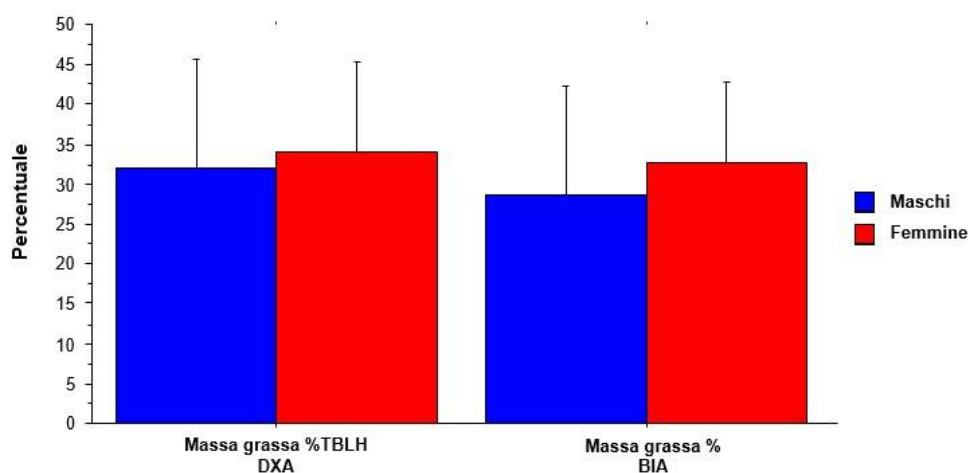


Figura 19. DXA e BIA per sesso: massa grassa in % e in kg

#### 6.4.4 Composizione corporea mediante BIA in obesi/non obesi

In considerazione della mancanza di differenze statisticamente significative tra sesso maschile e sesso femminile abbiamo differenziato tra obesi e non obesi, pur con i limiti dei bassi numeri (3 obesi e 8 non obesi).

La BIA fa emergere plurime differenze statisticamente significative tra obesi e non obesi nonostante questo sottogruppo sia più giovane rispetto alla coorte totale. Notiamo che il peso è maggiore negli obesi rispetto ai non obesi, senza differenza statisticamente significativa (32,8 kg vs 21,5 kg), con una massa scheletrica leggermente maggiore negli obesi e massa grassa in kg (15,3 kg vs 5,5 kg) e percentuale (45,0 vs 25,1) significativamente più alta negli obesi. L'IMC è significativamente più alto negli obesi (31,2 vs 21,0) così come l'area del grasso viscerale (62,5 vs 9,6). La massa grassa segmentale sia in kg (6,5 vs 1,3) che in percentuale (594,3 vs 101,3) è significativamente più alta negli obesi con valori in questi ultimi che si discostano di circa 500 volte dai valori normali. (Tabella 18)

**Tabella 18.** Valutazione composizione corporea tramite BIA (obesi/non obesi)

	<b>Coorte totale n =11</b>	<b>Obesi n=3</b>	<b>Non obesi n= 8</b>	<b>P</b>
<b>Peso BIA (kg)</b>	24,6±9,8	32,8±10,3	21,5±8,2	0,08
<b>Massa muscolo scheletrico (kg)</b>	8,1±3,0	8,7±1,8	7,9±3,4	0,7
<b>Massa Grassa (kg)</b>	8,2±6,3	15,3±7,9	5,5±3,1	0,01
<b>Massa grassa (%)</b>	30,5±11,8	45,0±9,7	25,1±6,8	0,004
<b>IMC</b>	23,8±6,2	31,2±7,7	21,0±2,2	0,006
<b>Rapporto AEC</b>	0,374±0,005	0,377±0,004	0,373±0,005	0,4
<b>Rapporto AEC tronco</b>	0,372±0,005	0,375±0,005	0,371±0,005	0,3
<b>Area grasso viscerale</b>	24,1±32,1	62,5±40,9	9,6±11,2	0,006
<b>Massa grassa segmentale tronco (kg)</b>	2,7±3,4	6,5±3,9	1,3±1,9	0,01

Massa grassa segmentale tronco (%)	235,8±290,7	594,3±319,0	101,3±125,8	0,004
ACT (L)	12,3±3,6	13,2±2,1	12,0±4,1	0,7
AIC (L)	7,7±2,3	8,2±1,4	7,6±2,6	0,7
AEC (L)	4,6±1,3	5,0±0,8	4,5±1,5	0,6
Edema index	0,374±0,005	0,377±0,003	0,372±0,006	0,3
Angolo di fase	5,4±0,4	5,6±0,2	5,3±0,5	0,3
Massa cellulare corporea	11,1±3,3	11,8±2,0	10,8±3,8	0,7
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	8,0±1,2	8,2±0,4	8,0±1,4	0,8
Indice di massa grassa alipidica (kg/m <sup>2</sup> )	15,9±1,2	16,7±1,4	15,6±1,1	0,2
Circonferenza braccio (cm)	24,3±8,4	32,0±5,8	21,5±7,6	0,06
Circonferenza vita (cm)	50,5±12,0	58,2±8,7	47,7±12,2	0,2
Metabolismo basale (kcal)	725,0±107,3	747,3±60,8	716,6±123,0	0,7
Metabolismo basale/kg (kcal/kg)	32,0±7,5	23,8±5,1	35,1±5,7	0,02

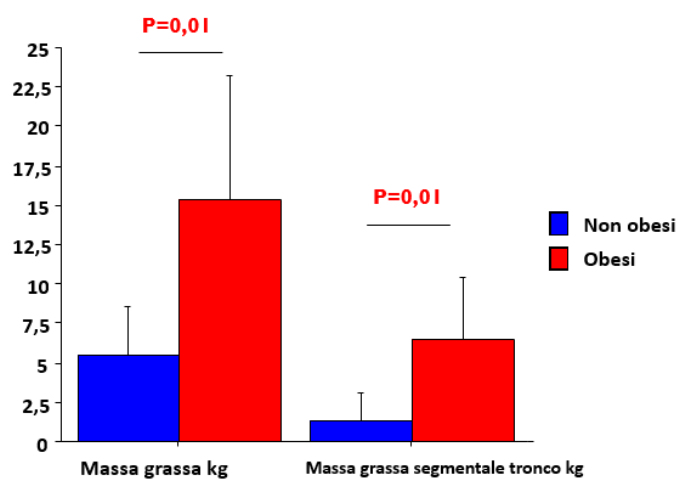


Figure 20. Massa grassa kg, massa grassa segmentale tronco kg in BIA, obesi vs non obesi

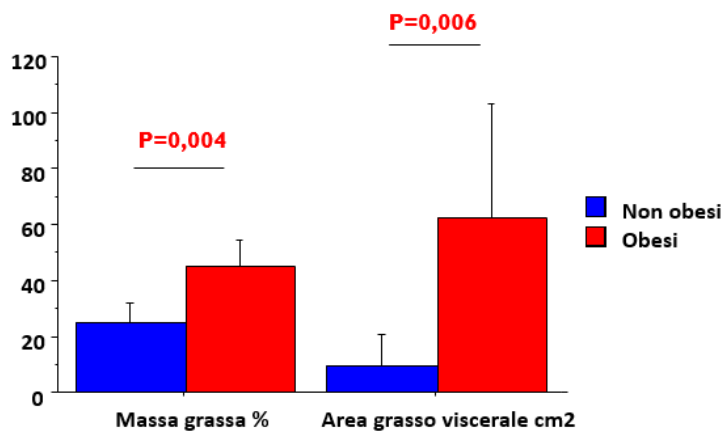


Figure 21. Massa grassa % e area grassa viscerale cm<sup>2</sup> obesi vs non obesi

## 6.5 Correlazioni parametri clinici, densitometrici tramite DXA e impedenziometrici tramite BIA (nel sottogruppo) con parametri clinici e biochimici gluco-metabolici

### 6.5.1 Coorte totale

Le correlazioni tra BMI percentile, massa grassa% e in kg e parametri gluco-metabolici sono stati valutati mediante il test di pairwise. La relazione diretta più forte si rileva tra massa grassa % e BMI percentile, mentre la quantità di grasso in kg tende a correlare con il BMI percentile con una relazione moderata<sup>5</sup>.

Il BMI percentile correla in maniera moderata e significativa con i trigliceridi e con la GOT. Nello specifico la relazione con la GOT è inversa, quindi quanto maggiore è il percentile del BMI tanto più la GOT è bassa.

La massa grassa % correla in maniera moderata e significativa con l'insulina, ancor di più con i trigliceridi e le GGT. Si evidenzia anche in questo caso una relazione inversa con la GOT.

<sup>5</sup> Entità di correlazione: lieve fino a 0.3; moderata fino 0.69999; forte > 0.7.

Analizzando le correlazioni della massa grassa in kg con i parametri gluco-metabolici si determina una correlazione moderata e significativa con insulina e trigliceridi, e una tendenza ad una relazione negativa con HDL e GOT, e una tendenza positiva con LDL e GGT.

**Tabella 19.** Correlazioni parametri clinici, densitometrici tramite DXA con parametri clinici e biochimici gluco-metabolici

	<b>BMI percentile</b>	<b>Massa grassa %</b>	<b>Massa grassa kg</b>
<b>BMI percentile</b>	-	0,78**	0,53*
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	0,09	0,23	0,30
<b>Insulina(uU/mL)</b>	0,15	0,43*	0,44*
<b>HbA1c (%)</b>	0,20	0,20	0,34
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	0,43*	0,52**	0,63**
<b>Colesterolo Tot (mg/dL)</b>	0,03	0,25	0,24
<b>HDL (mg/dL)</b>	-0,17	-0,11	-0,35
<b>LDL (mg/dL)</b>	0,14	0,34	0,41
<b>GOT (mg/dL)</b>	-0,40*	-0,50**	-0,52**
<b>GPT (mg/dL)</b>	0,08	0,27	0,20
<b>GGT (mg/dL)</b>	0,32	0,60**	0,85**

\*\* P<0.01; \* P<0.05

### 6.5.2 Sottogruppo con BIA

Complessivamente soggetti sottoposti a BIA erano più giovani (età media 9 anni), presentavano nel 30% obesità, pur con un BMI SDS sec H-F di 0.48 SDS, e mostravano parametri glucometabolici normali, salvo una tendenza ad un'elevazione delle GOT e valori medi di insulina di 14 mU/ml.

Le correlazioni tra BMI percentile, massa grassa% e in kg mediante DXA, massa grassa % e in kg, massa segmentale tronco% e in kg, metabolismo basale/peso mediante BIA e parametri gluco-metabolici sono stati valutati mediante il test di pairwise. La relazione diretta più forte si rileva tra massa grassa % in BIA e BMI percentile, mentre la quantità di grasso in kg sia in DXA che in BIA tende a correlare

con il BMI percentile con una relazione moderata. La massa grassa al tronco correla in maniera moderata con il BMI percentile sia in % che in Kg, mentre il metabolismo basale/peso correla in maniera inversa al BMI percentile in maniera moderata.

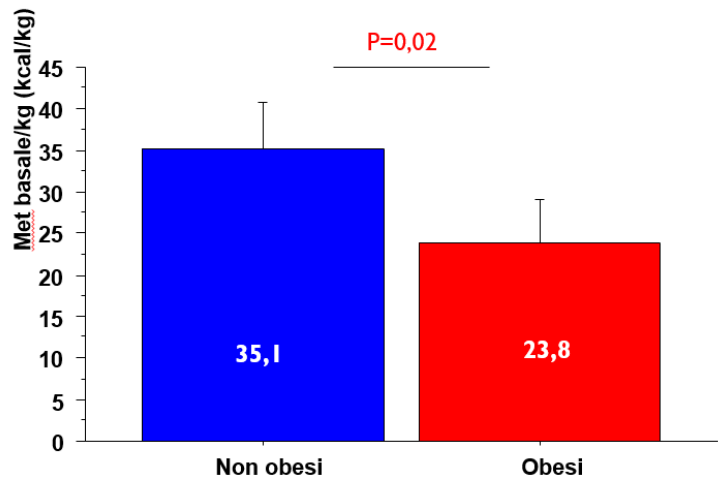
Per quanto riguarda il profilo gluco-metabolico è emerso che la massa grassa % mediante DXA e BIA tende a correlare con la trigliceridemia, mentre la massa grassa in Kg mediante BIA risulta essere il parametro più sensibile nel rilevare correlazioni dismetaboliche; in particolare una relazione diretta e significativa con i trigliceridi e le GPT. Anche la massa grassa in Kg mediante DXA risulta essere un parametro sensibile per la valutazione di tali alterazioni dismetaboliche con una relazione diretta e significativa con i trigliceridi e le GGT; similmente la massa grassa al tronco in % e kg. La massa grassa al tronco in % presenta una correlazione moderata e significativa con trigliceridi, GPT e GGT; mentre la massa grassa al tronco in kg correla in maniera moderata e significativa con i trigliceridi e le GGT. Dato interessante è che il BMI espresso in percentili Merker non correla con nessun parametro gluco-metabolico.

Il metabolismo basale/peso correla in maniera inversa con la glicemia (quindi maggiori sono i valori glicemici tanto più basso è il metabolismo basale) con i trigliceridi e le GGT; mentre metabolismo basale correla inversamente con le GPT.

**Tabella 20.** Correlazioni parametri clinici, densitometrici tramite DXA e impedenziometrici tramite BIA con parametri clinici e biochimici gluco-metabolici.

	BMI percentile	Massa grassa % DXA	Massa grassa kg DXA	Massa grassa % BIA	Massa grassa kg BIA	Massa grassa tronco %	Massa grassa tronco Kg	Metabolismo basale/peso (Kcal/kg)
BMI percentile	-	0,76**	0,53	0,83**	0,59	0,66*	0,57	-0,47
Glicemia (mg/dL)	-0,13	0,39	0,52	0,28	0,50	0,48	0,50	-0,59*
Insulina(uU/mL)	0,02	0,38	0,59	0,33	0,60	0,56	0,58	-0,52
HbA1c(%)	0,39	0,12	0,03	0,11	0,03	0,09	0,06	-0,19
Trigliceridi(mg/dL)	0,48	0,56	0,65**	0,60*	0,67**	0,65**	0,65*	-0,60
Colesterolo Tot (mg/dL)	0,11	0,38	0,46	0,44	0,49	0,46	0,46	-0,32
HDL (mg/dL)	-0,32	0,25	0,44	0,16	0,39	0,30	0,41	-0,44
LDL (mg/dL)	0,28	0,34	0,31	0,44	0,36	0,37	0,32	-0,18
GOT (mg/dL)	0,21	-0,16	-0,32	-0,06	-0,27	-0,19	-0,28	-0,28
GPT (mg/dL)	0,11	0,45	0,59	0,45	0,61*	0,59*	0,59	-0,57
GGT (mg/dL)	0,25	0,53	0,66**	0,43	0,62	0,61*	0,65**	-0,71**

\*\* P<0.01; \* P<0.05



**Figura 20.** *Metabolismo basale/peso (kcal/kg) in obesi/non obesi*



## 7.DISCUSSIONE

L'acondroplasia è una malattia autosomica dominante con una penetranza del 100% e con una frequenza di 1 su 15.000/25.000 di cui l'80% dei casi sono sporadici. È la forma più comune di displasia scheletrica, caratterizzata da bassa statura (<1,47 m), lunghezza sproporzionata tra arti e tronco ed obesità precoce.

Si hanno pochi dati di prevalenza di obesità e delle relative comorbidità associate nella popolazione acondroplastica pediatrica. In particolare, molti studi concordano nel definire l'obesità uno dei maggiori problemi di salute nei pazienti acondroplastici e in uno studio condotto da Hecht et. al si parla di una prevalenza del 10-43% di obesità all'interno di una popolazione acondroplastica americana di età compresa tra 0-70 anni.

La percentuale da noi evidenziata in questo studio è del 30% ad un'età media di 11 anni e si attesta dunque all'interno del range riferito per coorti adulte Ach con delle differenze che potrebbero essere legate all'età, all'etnia, al tipo di alimentazione.

Alle soglie del nuovo decennio abbiamo ora l'approvazione AIFA del farmaco Vosoritide come nuovo trattamento della patologia. È noto che questo farmaco agisce sul meccanismo patogenetico della malattia a livello delle metafisi di accrescimento, favorendo l'allungamento dei segmenti scheletrici; tuttavia, non sappiamo quale potrà essere la sua azione su altri outcomes come la composizione corporea. È quindi assolutamente necessario caratterizzare il profilo di rischio cardio-metabolico della popolazione Ach pediatrica non ancora in trattamento per poterla monitorare al meglio. Tale studio, consente, inoltre, di captare segni biochimici di rischio cardio-vascolare precoce.

A questo fine abbiamo condotto uno studio pilota valutando dapprima il BMI per la definizione di uno stato di obesità, differenziando i soggetti dapprima in base al sesso, poi in obesi/non obesi utilizzando come variabile il BMI secondo le curve Hoover-Fong per patologia e definendo obesi i soggetti con BMI>95 percentile secondo tali curve. In considerazione dell'alta percentuale di soggetti sottoposti a precoce intervento di decompressione cervico-midollare per la stenosi del forame magno, nel caso della nostra coorte il 44,4%, abbiamo inoltre valutato se tale evenienza rappresentasse un fattore di rischio aggiuntivo.

Al fine di chiarire la distribuzione della massa grassa, la coorte è stata valutata mediante la densitometria a doppio raggio fotonico (DXA), metodica che nasce per la valutazione della massa ossea ma che fornisce anche dati di composizione corporea per cui esistono dati di riferimento per la popolazione pediatrica, ma non per la popolazione pediatrica acondroplastica. Infine, in modo sperimentale, abbiamo studiato un sottogruppo anche mediante impedenziometria, per la quale non esistono dati di riferimento neanche per la popolazione pediatrica in generale.

## **7.1 Discussione dei dati clinici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base al sesso**

Differenziando la nostra coorte di studio per sesso non abbiamo trovato differenze. Nello specifico quel che emerge è che il BMI secondo WHO è mediamente superiore di 2 DS sia nei maschi che nelle femmine, cosa che invece non viene rilevata con le curve di Merker dove il BMI medio è intorno alle 0,5 DS sia nel sesso maschile che nel sesso femminile. A conferma, quindi, che l'utilizzo delle curve WHO per la popolazione pediatrica, sovrastima l'obesità in questa coorte.

Mediante DXA abbiamo confermato che la distribuzione di massa non grassa-FFM, surrogato di massa magra (la DXA misura accuratamente la massa grassa e considera FFM la massa magra, viscerale e il suoi contenuti) nella popolazione acondroplastica mantiene lo stesso andamento che della popolazione normale con una quantità di FFM superiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile; per quanto riguarda la massa grassa risulta comparabile nei due sessi diversamente da ciò che avviene nella popolazione normale in cui il sesso femminile presenta una quantità di massa grassa superiore rispetto al sesso maschile, probabilmente per l'età della coorte in studio, giovane e prevalentemente prepubere, e solo nel 33% in fase di pubertà avviata o completata. È noto, infatti, che la massa grassa manifesta il suo dimorfismo sessuale soprattutto per opera degli ormoni sessuali.

Sebbene non fosse il principale fine del nostro studio, a corollario abbiamo rilevato complessivamente valori di densità minerale ossea normale o comunque correggibile per la bassa statura; a conferma, la valutazione ossea del BMAD a

livello rachideo, valore correttivo per le dimensioni scheletriche, risulta essere più alto dei valori non corretti.

## **7.2 Discussione dei dati clinici, biochimici e densitometrici mediante DXA in base a obesità/non obesità**

Il 30% della nostra coorte di studio risultava obesa, omogeneamente in maschi e femmine, con età media 13,7 anni, per cui i bambini obesi erano più grandi di età rispetto ai non obesi, con un BMI calcolato mediante curve di riferimento per patologia (Merker) di 2,1 SDS.

L'intervento di decompressione per stenosi del forame magno non è risultato un fattore di rischio per obesità, che si presentava con prevalenze sovrapponibili in soggetti sottoposti o no alla procedura chirurgica precoce, avvenuta ad un'età media di 3 anni.

Dato estremamente interessante, nonostante la giovane età < 14 anni, i pazienti obesi presentavano già alterazioni gluco-metaboliche con una glicemia tendenzialmente alta e una condizione di iperinsulinemia pur con una tolleranza glucidica mantenuta; il profilo lipidico, globalmente normale, mostrava tuttavia una tendenza alla riduzione dell'HDL, che risultava essere significativamente inferiore nei soggetti obesi e globalmente inferiore rispetto ai range di riferimento nella coorte di acondroplasici. Un dato interessante è dato dal fatto che nonostante i limiti di numero della nostra coorte è stata rilevata una correlazione anche con i parametri di danno epatico, soprattutto con le GGT, indice di steatosi epatica incipiente e di propensione alla colestasi. Potrebbero, dunque, essere consigliati studi ecografici per valutare anche l'indice di compromissione epatica in questi soggetti.

Dal punto di vista densitometrico emergeva una massa grassa prossima al 50%, con indice massa grassa troncale/massa grassa totale di 0,50 nei pazienti obesi, surrogato di adiposità viscerale; essi presentano anche una quantità di FFM più alta

rispetto ai non obesi, dato giustificato dall'età e dallo stadio puberale più avanzato; il 63,5% dei soggetti obesi aveva, infatti, già avviato la pubertà (rappresentando, questi il 55,5% della coorte pubere in studio).

Confrontando lo stato di obesità e non obesità definiti mediante le curve europee per patologia di Merker, definizione che implica la misurazione del peso e dell'altezza per il calcolo del BMI, si è confermato un'adiposità, misurata come quantità e percentuale di massa grassa con DXA, significativamente diverso tra i due gruppi. Da cui deriva che anche nel contesto dell'acondroplasia l'uso della DXA, nonostante la mancanza di dati riferimento per patologia, sembra affidabile nella quantificazione del grasso corporeo e nella valutazione della sua distribuzione, sollevando l'importanza dell'adiposità viscerale o centrale, non valutabile mediante il calcolo del BMI.

### **7.3 Discussione dei dati clinici, biochimici e densitometrici mediante DXA e impedenziometrici su un sottogruppo della popolazione dello studio che ha effettuato BIA**

#### *7.3.1 Sottogruppo BIA valutato in base al sesso e obesità*

Infine, si è voluto sperimentare il valore dell'impedenziometria mediante BIA nella definizione della composizione corporea in un sottogruppo di bambini Ach; si tratta di una metodica molto semplice e spesso più disponibile dello strumento DXA, in particolare in un setting di valutazione dietologica/nutrizionale, come gli ambulatori di dietologia.

In generale in questo sottogruppo più giovane (età media 9 anni), si è notato un BMI inferiore rispetto al BMI della coorte totale, pur con una prevalenza di obesità sempre del 30%; le alterazioni gluco-metaboliche erano inferiori, con un lieve screzio solo a carico di un aumento delle GOT e una tendenziale iperinsulinemia. Si tratta, quindi, di soggetti che presentano meno segni precoci di possibili comorbidità cardio-vascolari future, probabilmente solo per il fattore tempo.

Dalla valutazione tramite BIA non sono state riscontrate differenze significative tra sesso maschile e sesso femminile ad eccezione dell'edema index, il rapporto tra l'acqua extracellulare e l'acqua corporea totale, che valuta la presenza di liquidi in eccesso risultata lievemente superiore nella popolazione femminile. Ciò può essere giustificato sia dalla differente composizione corporea tra il sesso femminile e il sesso maschile che inizia ad evidenziarsi già a partire dai 6 anni anche in condizioni normali, sia dalla condizione di obesità che porta ad un aumento di liquidi corporei. Differenziando tra obesi e non obesi, infatti, è stato riscontrato un edema index superiore negli obesi.

Indipendentemente dal sesso, dato di rilievo, la massa grassa segmentale% al tronco ha presentato valori di 100-150 volte superiori rispetto alla media attesa per soggetti di pari altezza e questo indica quindi la presenza di un'enorme quantità di grasso a livello addominale, pur con i limiti di assenza di dati di riferimento per patologia e per la popolazione pediatrica. Ciò potrebbe confermare la predisposizione ad un'obesità precoce atipica con accumulo di grasso a livello viscerale in questa popolazione acondroplastica, importante fattore di rischio cardio-vascolare.

Differenziando tra obesi e non obesi la BIA fa emergere differenze statisticamente significative importanti con un'area di grasso viscerale significativamente più alta e una percentuale di massa grassa segmentale al tronco che si discosta di circa 500 volte rispetto alla media. Ciò conferma e sottolinea i dati riscontrati nella coorte totale identificando un importante fattore di rischio cardio-vascolare precoce maggiorato nella popolazione acondroplastica obesa.

È stato rilevato anche un tasso metabolico basale più basso negli obesi del 32% rispetto ai non obesi, con i limiti dello scarso numero di soggetti analizzati. Il dato sembra tuttavia vero, poiché nei non obesi il metabolismo basale è paragonabile a quello di bambine con una condizione di pubertà precoce ma normale BMI, di età media confrontabile a quella della popolazione acondroplastica del nostro studio. Tale riscontro, inoltre, trova conferma nell'unico studio condotto in soggetti Ach adulti, in cui si rilevava un metabolismo basale ridotto rispetto a soggetti di pari età non Ach<sup>50</sup>

Il metabolismo energetico nei soggetti con Ach sembra atipico. Studi in vivo e in vitro sembrano infatti indirizzare verso una causa patogenetica correlata al

meccanismo FGFR3 mediato, base del fenotipo scheletrico di questi soggetti, ma non solo. Studi su topi Ach hanno mostrato che nei topi wild type l'energia deriva dai carboidrati, mentre nei topi transgenici per Ach essenzialmente da fonti lipidiche.<sup>10</sup> Questo uso preferenziale dei lipidi è stato confermato tramite il calcolo dell'ossidazione dei carboidrati e dei lipidi, che erano rispettivamente inferiore e maggiore nei topi transgenici per acondroplasia rispetto ai topi wild type<sup>10</sup>. Studi ulteriori condotti su cellule mesenchimali (MSCs) di pazienti Ach hanno mostrato che la mutazione puntiforme più frequentemente alla base dell'acondroplasia in FGFR3 (p.Gly380Arg) porti all'inibizione della differenziazione dei condrociti da un lato e ad una maggiore differenziazione degli adipociti dall'altro<sup>53</sup>; tale riscontro è confermato anche da altri studi che hanno evidenziato come l'attivazione di un pathway di differenziazione porti all'inibizione di un altro ipotizzando l'esistenza di un loop permanente nella regolazione della differenziazione di adipociti e condrociti. Alla base di questa regolazione alterata potrebbe avere un ruolo importante l'ossitocina<sup>47,54,55</sup> i cui recettori sono presenti sia negli adipociti che nei condrociti. Dato importante, osteoblasti e adipociti condividono la stessa cellula precursore e tra le due linee cellulari esiste un rapporto inverso. Individuare il meccanismo di segnalazione intracellulare che stimola l'osteogenesi a partire dalle MSCs a spese dell'adipogenesi e viceversa è molto importante soprattutto per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici nei confronti dell'osteoporosi ma anche dell'obesità. Tramite un'analisi trascrittomico, è stato identificato il pathway recettoriale dell'ossitocina come un regolatore potenziale dell'equilibrio osteoblasta/adipociti delle cellule hMADS (human multipotent adipose-derived stem). L'ossitocina modula negativamente l'adipogenesi mentre promuove l'osteogenesi sia nelle hMADS che nelle MSC del midollo osseo. L'inibizione della differenziazione condrocitaria è mediata da Erk e lo studio su cellule mesenchimali derivanti da un paziente conferma che l'iperattivazione di questo pathway potrebbe essere responsabile di un'aumentata differenziazione dei progenitori adipocitari. L'esposizione all'ossitocina delle cellule hMADS induce la fosforilazione di ERK1 ed ERK2 con una riduzione dei loro livelli di fosforilazione entro 10 minuti: tali risultati suggeriscono quindi un ruolo predominante del pathway ERK nell'effetto dell'ossitocina.<sup>53</sup> Sembrerebbe, dunque che l'asse ossitocina – FGFR3/ Erk giochi un ruolo importante nel fenotipo di obesità osservato nell'acondroplasia.<sup>53</sup> Ritornando ai risultati dello studio menzionato precedentemente di Saint- Laurent et

al. <sup>10</sup>, questi suggeriscono che la mutazione in FGFR3, nello specifico tre membri della famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFs), sembrano essere legati all'obesità: FGF1, FGF15/19 e FGF21. FGF1 è regolato da PPAR $\gamma$  che in questo contesto è sovraespresso promuovendo una proliferazione pre-adipocitaria e una differenziazione attraverso la segnalazione Erk1/2. FGF15/19 è un regolatore della risposta alimentare che si lega al recettore FGFR4 sulla membrana degli epatociti e determina una repressione della gluconeogenesi. FGF21 lega FGFR1 e regola una risposta adattativa attraverso PPAR $\alpha$ . Nei topi FGFR3<sup>ach+</sup>, la sovraespressione di FGFR3 durante l'embriogenesi potrebbe modificare la segnalazione di FGFs nei differenti tipi di cellule; in particolare cellule mesenchimali staminali derivate dai topi mutati esprimono alti livelli di FGFR3, mentre gli epatociti esprimono anche alti livelli di FGFR2 e FGFR4. Questi dati potrebbero spiegare i bassi livelli di glicemia associati ad un'obesità addominale nei topi transgenici mutati. È stato anche osservato che questi topi tendono ad avere una glicemia e una insulinemia più bassa e nessuno ha mostrato un'intolleranza al glucosio; tale rilievo potrebbe giustificare i riscontri del metabolismo glucidico ottenuti anche negli esseri umani. I topi trattati con FGFR3 solubile subito dopo la nascita non sviluppano molte delle complicazioni metaboliche, inclusa l'obesità addominale. <sup>55</sup> Si tratta di un'ipotesi che è ancora da confermare ma sicuramente apre nuove possibilità e speranze per il trattamento globale dell'acondroplasia.

I nostri risultati preliminari, e tali dati sperimentali presi nel complesso, potrebbero essere importanti nella definizione di programmi nutrizionali dedicati per la popolazione Ach, ricchi di fonti lipidiche e poveri in carboidrati. Potrebbero essere inoltre utili nel determinare cambiamenti favorevoli del metabolismo in soggetti che verranno sottoposti a nuove terapie mirate al meccanismo patogenetico, come suggerito dagli studi preliminari sui topi. <sup>10</sup> Danno inoltre direzioni di studio verso il pathway ossitocina – FGFR3/ Erk per lo studio di interventi farmacologici mirati al controllo dell'obesità.

Confrontando i valori percentuali di massa grassa misurata mediante in BIA versus quelli ottenuti mediante DXA, quest'ultima sembra sovrastimare la massa grassa, in particolare nei maschi. Nella norma abbiamo un 30% di massa grassa nel sesso femminile e un 20% di massa grassa nel sesso maschile (pur con i limiti legati ai

profondi cambiamenti della composizione corporea che si verificano durante l'età infantile). Con la DXA sembrerebbe che i maschi siano particolarmente obesi per l'età (32,1%), mentre con la BIA sembrerebbero meno compromessi (28,7 %) e questo ci permette di confermare che le due metodiche non sono identiche. Le due tecniche sono diverse, infatti, poiché vengono utilizzati 2 raggi X a diversa intensità nella DXA (bloccati diversamente da grasso, muscolo e osso) e corrente elettrica nella BIA che genera una diversa resistenza(R) e reattanza ( $X_c$ ) al momento del suo passaggio all'interno dei tessuti, in base al differente contenuto di acqua ed elettroliti e alla composizione delle membrane cellulari.<sup>75</sup> L'impedenza è la differenza di potenziale esistente tra due elettrodi. Il tessuto grasso e osseo sono entrambi resistenti alle correnti elettriche, mentre la massa magra (LBM) contenendo la maggior parte dei fluidi e degli elettroliti, è un buon conduttore. Si tratta quindi, di metodiche che rilevano il grasso e il muscolo in modo diverso. Per quanto riguarda i dati su muscolo sono più veri quelli della BIA, perché la DXA valuta la FFM (massa magra) e quindi tutto ciò che non è grasso (visceri, muscoli, osso) per cui è meno precisa.

Mediante analisi di correlazione si è confermato, infine, che il BMI si associa sia alla quantità di grasso che al muscolo, ma non è in grado di differenziare le due componenti; il suo uso isolato potrebbe sovrastimare o sottostimare la problematica metabolica. Al contrario la massa grassa totale e al tronco, quantificata in Kg sia mediante DXA che BIA mettono in luce relazioni più forti rispetto a quelle ottenute con il BMI con tutti i parametri di "dismetabolismo, sia glucidico che lipidico, risultando più sensibili nel profilare il rischio cardio-metabolico precoce dei nostri giovani soggetti con Ach.

Gli strumenti densitometrici e impedenziometrici di valutazione della composizione corporea rappresentano dunque esami complementari e più sensibili rispetto a quello clinico.

**Punti di forza dello studio:** primo progetto pilota nella definizione della composizione corporea mediante DXA e BIA nella coorte Ach pediatrica; primo studio che ha valutato il rischio cardio-vascolare precoce combinando l'assetto clinico/biochimico e strumentale in tali soggetti



**Punti di debolezza:** scarsa numerosità dei soggetti Ach; assenza di dati di riferimento BIA in ambito pediatrico; assenza di un gruppo di controllo di pari età e/o altezza; assenza di dati ecografici per la valutazione della steatosi epatica e dello spessore dell'intima carotidea.

### **Prospettive future**

Nel complesso il nostro studio pilota condotto sul 25% della coorte seguita c/o l'IGG, anticipa dati importanti e identifica linee di ricerca essenziali:

- Ampliare lo studio sull'intera casistica con un coinvolgimento multicentrico dei soggetti con Ach;
- Definire dati di normalità di composizione corporea mediante DXA e BIA per la coorte Ach in modo da poter monitorare nel tempo interventi correttivi (dieta, attività fisica, impatto dei trattamenti chirurgici -di allungamento-stenosi forame, nuove terapie) e definire la metodica più utile a cogliere cambiamenti nel tempo;
- Indirizzare verso uno studio nutrizionale/dietologico mirato a disegnare la "dieta ideale" per tali soggetti;
- Eseguire studi RCT (randomizzati) di soggetti sottoposti a dieta dedicata vs dieta standard
- Eseguire studi longitudinali di composizione corporea in soggetti sottoposti al nuovo farmaco Vosoritide, già approvato da AIFA e previsto in uso entro la fine del 2022.

## 8.CONCLUSIONI

Lo studio pilota condotto su 27 bambini-adolescenti Ach ha consentito di rilevare una prevalenza di obesità nel 30% dei casi, maggiore in soggetti più grandi e tendenzialmente a pubertà avviata. La decompressione del forame magno e il sesso non sono risultati fattori di rischio. Complessivamente la coorte presentava precoci alterazioni biochimiche metaboliche, significativamente patologiche nel sottogruppo obeso, comunque, entro i 14 anni di età. Sia la DXA che la BIA hanno confermato una massa grassa totale e un'adiposità viscerale elevate nella coorte intera e molto severe nel sottogruppo degli obesi, parametri che risultavano associati a dismetabolismo in modo più forte rispetto al semplice BMI. I dati preliminari sembrano indicare un metabolismo basale ridotto del 33% rispetto alla norma nei soggetti obesi. Complessivamente, la coorte pediatrica acondroplastica presenta fattori di rischio cardio-vascolare estremamente precoci che necessitano di interventi multidisciplinari (pediatra, endocrinologo, dietologo, fisioterapista) per la promozione di stili di vita sani e studi dedicati ad una dieta mirata all'ottimizzazione di un metabolismo atipico in questa popolazione.

## 9.BIBLIOGRAFIA

1. Horton, W. A., Hall, J. G. & Hecht, J. T. Achondroplasia. *Lancet* **370**, 162–172 (2007).
2. Ornitz, D. M. & Legeai-mallet, L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. **246**, 291–309 (2018).
3. Baujat, G., Legeai-Mallet, L., Finidori, G., Cormier-Daire, V. & Le Merrer, M. Achondroplasia. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **22**, 3–18 (2008).
4. Rousseau, F. *et al.* Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* vol. 371 252–254 (1994).
5. Wilkin, D. J. *et al.* Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* **63**, 711–716 (1998).
6. Webster, M. K. & Donoghue, D. J. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J.* **15**, 520–527 (1996).
7. Ornitz, D. M. FGF signaling in the developing endochondral skeleton. *Cytokine Growth Factor Rev.* **16**, 205–213 (2005).
8. L'Hôte, C. G. M. & Knowles, M. A. Cell responses to FGFR3 signalling: Growth, differentiation and apoptosis. *Exp. Cell Res.* **304**, 417–431 (2005).
9. Saint-Laurent, C., Garde-Etayo, L. & Gouze, E. Obesity in achondroplasia patients: From evidence to medical monitoring. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**, 1–9 (2019).
10. Saint-Laurent, C. *et al.* Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. *PLoS One* **13**, 1–18 (2018).
11. Ornitz, D. M. & Marie, P. J. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev.* **29**, 1463–1486 (2015).
12. Murakami, S. *et al.* Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the Fgfr3-deficient mouse phenotype. *Genes Dev.* **18**, 290–305 (2004).
13. Legare, J. M. Achondroplasia Summary Genetic counseling. 1–23 (2022).
14. Pauli, R. M. *Achondroplasia: A comprehensive clinical review.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* vol. 14 (Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019).
15. McDonald, E. J., Jesus, O. De, Campus, M. S. & Section, N. Achondroplasia. in *StatPearls [Internet]* 1–11 (2021).
16. Hunter, A. G. W., Bankier, A., Rogers, J. G., Sillence, D. & Scott, C. I. Medical complications of achondroplasia: A multicentre patient review. *J. Med. Genet.* **35**, 705–712 (1998).
17. Wright, M. & Irving, M. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child* (2012) doi:https://doi.org/10.1136/adc.2010.189092.
18. Steinbok, P., Hall, J. & Flodmark, O. Hydrocephalus in achondroplasia: The possible role of intracranial venous hypertension. *J. Neurosurg.* **71**, 42–48 (1989).
19. Swift, D., Nagy, L. & Robertson, B. Endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus associated with achondroplasia: Report of 3 cases. *J. Neurosurg. Pediatr.* **9**, 73–81 (2012).
20. Matsushita, T. *et al.* FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum. Mol. Genet.* **18**, 227–240 (2009).
21. King, J. A. J., Vachhrajani, S., Drake, J. M. & Rutka, J. T. Neurosurgical implications of achondroplasia: A review. *J. Neurosurg. Pediatr.* **4**, 297–306 (2009).
22. Pauli, R. M., Horton, V. K., Glinski, L. P. & Reiser, C. A. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am. J. Hum. Genet.* **56**, 732–744 (1995).
23. Hecht, J. T. *et al.* Computerized tomography of the foramen magnum: Achondroplastic values compared to normal standards. *Am. J. Med. Genet.* **20**, 355–360 (1985).
24. Hoover-Fong, J., Scott, C. I. & Jones, M. C. Health supervision for people with achondroplasia. *Pediatrics* **145**, (2020).
25. R.E., P., G.H., S. J. & G.B., U. Thoracolumbosacral laminectomy in achondroplasia: Long-term results in 22 patients. *Am. J. Med. Genet.* **28**, 433–444 (1987).
26. Waters, K. A., Everett, F., Sillence, D. O., Fagan, E. R. & Sullivan, C. E. Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: Evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. *Am. J. Med. Genet.* **59**, 460–466 (1995).
27. Dessoffy, K. E., Modaff, P. & Pauli, R. M. Airway malacia in children with achondroplasia. *Am. J. Med. Genet. Part A* **164**, 407–414 (2014).
28. Tasker, R. C. *et al.* Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: A clinical, sleep, and lung function study. *Arch. Dis. Child.* **79**, 99–108 (1998).
29. Tenconi, R. *et al.* Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am. J. Med. Genet. Part A* **173**, 868–878 (2017).
30. Sisk, E. A., Heatley, D. G., Borowski, B. J., Levenson, G. E. & Pauli, R. M. Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: Surgical and anesthetic considerations. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **120**, 248–254 (1999).
31. Zaffanello, M. *et al.* Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. *World J. Pediatr.* **13**, 8–14 (2017).

32. Fredwall, S. O. *et al.* Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin. Genet.* **97**, 179–197 (2020).
33. Fredwall, S. O. *et al.* Obstructive sleep apnea in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study. *Orphanet J. Rare Dis.* **16**, 1–9 (2021).
34. Pang, K. P. & Terris, D. J. Screening for obstructive sleep apnea: An evidence-based analysis. *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.* **27**, 112–118 (2006).
35. Chung, F. *et al.* A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* **108**, 812–821 (2008).
36. Hunter, A. G. W., Reid, C. S., Pauli, R. M. & Scott, C. I. Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems. *Am. J. Med. Genet.* **62**, 91–97 (1996).
37. Hecht, J. T. *et al.* Obesity in achondroplasia. *Am. J. Med. Genet.* **31**, 597–602 (1988).
38. Wynn, J., M.King, T., J.Gambello, M., Waller, D. K. & Hecht, J. T. Mortality in achondroplasia study: A 42- year follow up. *Am J Med Genet Part A* (2007) doi:https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31919.
39. Ireland, P. J. *et al.* Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl. Clin. Genet.* **7**, 117–125 (2014).
40. Legare, J. M. *et al.* CLARITY: Co-occurrences in achondroplasia—craniosynostosis, seizures, and decreased risk of diabetes mellitus. *Am. J. Med. Genet. Part A* **185**, 1168–1174 (2021).
41. Hashimi, S. S. *et al.* Multicenter study of mortality in achondroplasia. (2018) doi:https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40528.
42. Kumar, S. & Kelly, A. S. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* **92**, 251–265 (2017).
43. WHO. Population-Based Prevention Strategies for Childhood Obesity: report of a WHO forum and technical meeting. (2009).
44. Verrotti, A., Penta, L., Zenzeri, L., Agostinelli, S. & De Feo, P. Childhood obesity: prevention and strategies of intervention. A systematic review of school-based interventions in primary schools. *Mol. Diagnosis Ther.* **37**, 1155–1164 (2014).
45. Alatzoglou, K. S., Hindmarsh, P. C., Brain, C., Torpiano, J. & Dattani, M. T. Acanthosis nigricans and insulin sensitivity in patients with achondroplasia and hypochondroplasia due to FGFR3 mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 3959–3963 (2009).
46. Aronne, L. J., Nelinson, D. S. & Lillo, J. L. Obesity as a disease state: A new paradigm for diagnosis and treatment. *Clin. Cornerstone* **9**, 9–29 (2009).
47. Nuttall, M. E. & Gimble, J. M. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**, 290–294 (2004).
48. Sims, D. T., Onambélé-Pearson, G. L., Burden, A., Payton, C. & Morse, C. I. The oxygen consumption and metabolic cost of walking and running in adults with achondroplasia. *Front. Physiol.* **9**, 1–8 (2018).
49. Mackler, B., Grace, R., Davis, K. A., Shepard, T. H. & Hall, J. G. Studies of human achondroplasia: Oxidative metabolism in tissue culture cells. *Teratology* **33**, 9–13 (1986).
50. Madsen, A., Fredwall, S. O., Maanum, G., Henriksen, C. & Slettahjell, H. B. Anthropometrics, diet, and resting energy expenditure in Norwegian adults with achondroplasia. *Am. J. Med. Genet. Part A* **179**, 1745–1755 (2019).
51. Collipp, P. J. *et al.* in *Children With Achondroplasia*. (2014).
52. Owen, O. E. *et al.* Resting Metabolic Rate and Body Composition of Achondroplastic Dwarfs. (1990).
53. Park, J. R. *et al.* Functional characteristics of mesenchymal stem cells derived from the adipose tissue of a patient with achondroplasia. *Vitr. Cell. Dev. Biol. - Anim.* **52**, 545–554 (2016).
54. Elabd, C. *et al.* Oxytocin Controls Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells and Reverses Osteoporosis. *Stem Cells* **26**, 2399–2407 (2008).
55. Wu, C. L., Diekman, B. O., Jain, D. & Guilak, F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: The effects of free fatty acids. *Int. J. Obes.* **37**, 1079–1087 (2013).
56. Mustafa, M., Moghrabi, N. & Bin-Abbas, B. Hypochondroplasia, Acanthosis Nigricans, and Insulin Resistance in a Child with FGFR3 Mutation: Is It Just an Association? *Case Rep. Endocrinol.* **2014**, 1–6 (2014).
57. Hoover-Fong, J. E., Mcgready, J., Schulze, K. J., Barnes, H. & Scott, C. I. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet Part A* (2007) doi:10.1002/ajmg.a.31873.
58. Pauli, R. M. *et al.* Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. (1984).
59. Francomano, C. & Muenke, M. Craniosynostosis syndromes and skeletal dysplasias caused by mutation in fibroblast growth factor receptor genes. in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders Royce PM, Steinmann B, editors. New York* 969–971 (2002).
60. Francomano, C. Achondroplasia. *GeneReviews Genet. Genet. Inf. Resour.* (2006).
61. Shelton, K. E., Woodson, H., Gay, S. & Suratt, P. M. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* **148**, 462–466 (1993).
62. Isono, S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* **17**, 32–42 (2012).
63. Polotsky, M. *et al.* Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J. Appl. Physiol.* **112**, 1637–1643 (2012).
64. Schulze, K. J., Alade, Y. A., Mcgready, J. & Hoover-Fong, J. E. Body mass index (BMI): The case for

- condition-specific cut-offs for overweight and obesity in skeletal dysplasias. *Am. J. Med. Genet. Part A* **161**, 2110–2112 (2013).
65. Fredwall, S. O. *et al.* Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genet. Med.* **23**, 732–739 (2021).
  66. Hoover-Fong, J. *et al.* Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. *Am. J. Med. Genet. Part A* **182**, 150–161 (2020).
  67. Högler, W., Blimkie, C., Rauch, F., Woodhead, H. & Cowell, C. Scaling and adjusting growth-related data and sex-differences in the muscle-bone relation: A perspective. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* **8**, 25–28 (2008).
  68. Peterson, C. M., Thomas, D. M. & Heymsfield, S. B. The use of tri-ponderal mass index and other indices in estimating visceral body fat percentages in adolescents. *JAMA Pediatr.* **171**, 1228 (2017).
  69. Hunter, A. G. W., Hecht, J. T. & Scott, C. I. Standard Weight for Height Curves in Achondroplasia. **261**, 255–261 (1996).
  70. Horton, W. A., Rotter, J. I., Rimoin, D. L., Scott, C. I. & Hall, J. G. Standard growth curves for achondroplasia. *J. Pediatr.* **93**, 435–438 (1978).
  71. Hoover-fong, J. E., Schulze, K. J., Mcgreedy, J., Barnes, H. & Scott, C. I. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia : interpretation in relation to indexes of height 1 – 3. 364–371 (2018).
  72. Merker, A. *et al.* Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am. J. Med. Genet. Part A* **176**, 1723–1734 (2018).
  73. Horan, M., Gibney, E., Molloy, E. & McAuliffe, F. Methodologies to assess paediatric adiposity. *Ir. J. Med. Sci.* **184**, 53–68 (2015).
  74. Cieśluk, K., Dobroch, J., Sawicka-Żukowska, M. & Krawczuk-Rybak, M. Body composition measurements in paediatrics – a review. Part 2. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* **24**, 191–196 (2018).
  75. Demerath, E. W. & Fields, D. A. Body Composition Assessment in the Infant. *Am J Hum Biol.* **176**, 139–148 (2017).
  76. Estrada, A., Ramnitz, M. S. & Gafni, R. I. Bone densitometry in children and adolescents. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **26**, 339–346 (2014).
  77. Helba, M. & Binkovitz, L. A. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr. Radiol.* **39**, 647–656 (2009).
  78. Crabtree, N. J. *et al.* Dual-energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The revised 2013 ISCD pediatric official positions. *J. Clin. Densitom.* **17**, 225–242 (2014).
  79. Margulies, L. *et al.* Reproducibility of pediatric whole body bone and body composition measures by dual-energy X-ray absorptiometry using the GE Lunar Prodigy. **8**, 298–304 (2005).
  80. Wang, J. *et al.* Dual X-Ray Absorptiometry in Pediatric Studies. *J. Clin. Densitom.* **2**, 135–141 (1999).
  81. Gordon, C. M., Leonard, M. B. & Zemel, B. S. 2013 pediatric position development conference: EXECUTIVE summary and reflections. *J. Clin. Densitom.* **17**, 219–224 (2014).
  82. Sopher, A. B. *et al.* Measurement of Percentage of Body Fat in 411 Children and Adolescents: A Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry with a Four-Compartment Model. *Pediatrics* **113**, 1285–1290 (2004).
  83. Sims, D. *et al.* Whole-body and segmental analysis of body composition in adult males with achondroplasia using dual X-ray absorptiometry. 1–16 (2019).
  84. Kullberg, J. *et al.* Whole-body adipose tissue analysis: Comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry. *Br. J. Radiol.* **82**, 123–130 (2009).
  85. Snijder, M. B. *et al.* The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: A comparison with computed tomography and anthropometry. *Int. J. Obes.* **26**, 984–993 (2002).
  86. Khoo, B. C. C. *et al.* Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. *Osteoporos. Int.* **20**, 1539–1545 (2009).
  87. Kröger, H., Vainio, P., Nieminen, J. & Kotaniemi, A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* **17**, 157–159 (1995).
  88. Kyle, U. G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin. Nutr.* **23**, 1226–1243 (2004).
  89. Shafer, K. J., Siders, W. A., Johnson, L. A. K. & Lukaski, H. C. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition* **25**, 25–32 (2009).
  90. Parker, L., Reilly, J. J., Slater, C., Wells, J. C. K. & Pitsiladis, Y. Validity of six field and laboratory methods for measurement of body composition in boys. *Obes. Res.* **11**, 852–858 (2003).
  91. Goldfield, G. S. *et al.* Validity of foot-to-foot bioelectrical impedance analysis in overweight and obese children and parents. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **46**, 447–453 (2006).
  92. Marra, M. *et al.* Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (bia) and dual energy x-ray absorptiometry (dxa): A critical overview. *Contrast Media Mol. Imaging* **2019**, (2019).
  93. Heymsfield, S. B. *et al.* Multi-component molecular-level body composition reference methods: Evolving concepts and future directions. *Obes. Rev.* **16**, 282–294 (2015).
  94. Khan, S. *et al.* Relative Accuracy of Bioelectrical Impedance Analysis for Assessing Body Composition

- in Children With Severe Obesity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **70**, e129–e135 (2020).
95. Bell, K. L., Boyd, R. N., Walker, J. L., Stevenson, R. D. & Davies, P. S. W. The use of bioelectrical impedance analysis to estimate total body water in young children with cerebral palsy. *Clin. Nutr.* **32**, 579–584 (2013).
  96. Talma, H. *et al.* Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: A systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes. Rev.* **14**, 895–905 (2013).
  97. Chula de Castro, J. A., Lima, T. R. de & Silva, D. A. S. Body composition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **22**, 134–146 (2018).
  98. Plewes, D. B. & Kucharczyk, W. Physics of MRI: A primer. *J. Magn. Reson. Imaging* **35**, 1038–1054 (2012).
  99. Wells, J. C. K. & Fewtrell, M. S. Measuring body composition. *Arch. Dis. Child.* **91**, 612–617 (2006).
  100. Brambilla, P. *et al.* Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int. J. Obes.* **30**, 23–30 (2006).
  101. Gale, C. *et al.* Avoiding sedation in research MRI and spectroscopy in infants: our approach, success rate and prevalence of incidental findings. *BMJ Case Rep.* 2013–2015 (2012)  
doi:10.1136/archdischild-2012-302536.
  102. Matarese, L. E. Indirect calorimetry: Technical aspects. *Respiratory care clinics of North America* vol. 3 291–307 (1997).
  103. Rodríguez, G., Moreno, L. A., Sarría, A., Fleta, J. & Bueno, M. Resting energy expenditure in children and adolescents: Agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin. Nutr.* **21**, 255–260 (2002).
  104. Kubota, T. *et al.* Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* **29**, 25–42 (2020).
  105. Mortier, G. R. *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am. J. Med. Genet. Part A* **179**, 2393–2419 (2019).
  106. Kim, Y. *et al.* Generation of transgenic mice for conditional overexpression of Sox9. *J. Bone Miner. Metab.* **29**, 123–129 (2011).
  107. Donaldson, J., Aftab, S. & Bradish, C. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. *J. Orthop.* **12**, 31–34 (2015).
  108. Paley, D. PRECICE intramedullary limb lengthening system. *Expert Rev. Med. Devices* **12**, 231–249 (2015).
  109. Miccoli, M., Bertelloni, S. & Massart, F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm. Res. Paediatr.* **86**, 27–34 (2016).
  110. Aviezer, D., Golembo, M. & Yayon, A. Fibroblast Growth Factor Receptor-3 as a Therapeutic Target for Achondroplasia - Genetic Short Limbed Dwarfism. *Curr. Drug Targets* **4**, 353–365 (2005).
  111. Garcia, S. *et al.* Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Sci. Transl. Med.* **5**, 1–11 (2013).
  112. Lorget, F. *et al.* Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am. J. Hum. Genet.* **91**, 1108–1114 (2012).
  113. Savarirayan, R. *et al.* C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N. Engl. J. Med.* **381**, 25–35 (2019).
  114. Breinholt, V. M. *et al.* Transcon CNP, a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with fibroblast growth factor receptor 3-related skeletal dysplasias. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **370**, 459–471 (2019).
  115. Hodsmann, A. B. *et al.* Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr. Rev.* **26**, 688–703 (2005).
  116. Matsushita, M. *et al.* Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. *PLoS One* **8**, 1–9 (2013).
  117. Yamashita, A. *et al.* Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature* **513**, 507–511 (2014).
  118. Wu, S. & De Luca, F. Role of Cholesterol in the Regulation of Growth Plate Chondrogenesis and Longitudinal Bone Growth. *J. Biol. Chem.* **279**, 4642–4647 (2004).

## **RINGRAZIAMENTI**

*Un doveroso grazie va alla mia relatrice, la prof.ssa Di Iorgi per essere stata una grande guida e avermi introdotta nel campo della ricerca. Grazie alla dott.ssa Angelelli, la dott.ssa Fava e il dott. Suppa e a tutto il reparto di endocrinologia pediatrica del centro Gaslini per avermi accolta in reparto ed essermi stati di aiuto durante il lavoro condotto per l'elaborazione della mia tesi.*