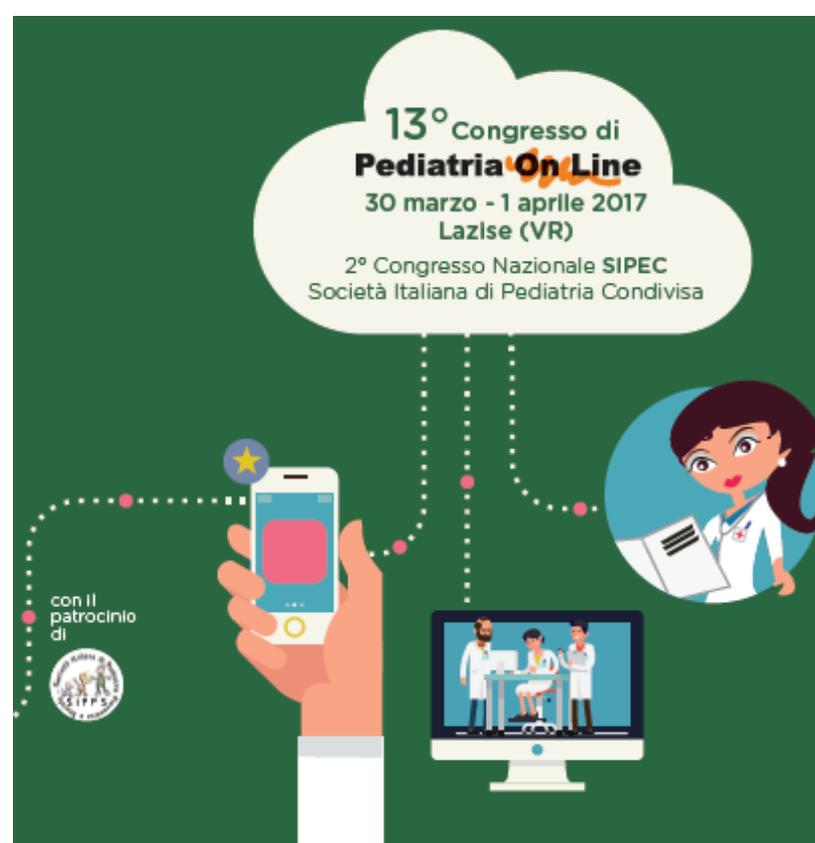


Lazise 30 marzo 2017

Sindromi malformative:  
se le conosci,  
le riconosci.....

Angelo Selicorni  
UOC di Pediatria  
ASST Lariana Como



# Obiettivi per il pediatra di famiglia

- 1) Generare un sospetto diagnostico generico ed indirizzare ad un approfondimento
- 2) Porre un sospetto diagnostico specifico per le diagnosi cliniche più "comuni"
- 3) Conoscere analiticamente le 3-4 condizioni che colpiscono i suoi pazienti

# Obiettivo della presentazione

Ripassare insieme gli aspetti più particolari che possono permettere di generare un sospetto diagnostico in riferimento alle sindromi genetiche più comuni e/o peculiari

# Le sindromi malformative: una guida per il pediatra

a cura di  
A. Selicorni, G. Zampino, L. Memo, G. Scarano



**In stampa  
la seconda  
edizione  
(fine maggio  
2017)**



## LA SINDROME KABUKI

PAOLA CIANCI<sup>1</sup>, LAURA BETTINI<sup>2</sup>, ANGELO SELICORNI<sup>3</sup>

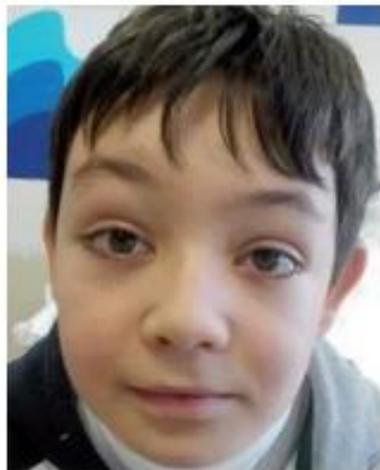
<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale F. Del Ponte, Università dell'Insubria Varese-Como, Varese

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Università Milano Bicocca, Monza

<sup>3</sup>UOC di Pediatria, ASST Lariana PO San Fermo della Battaglia, Como

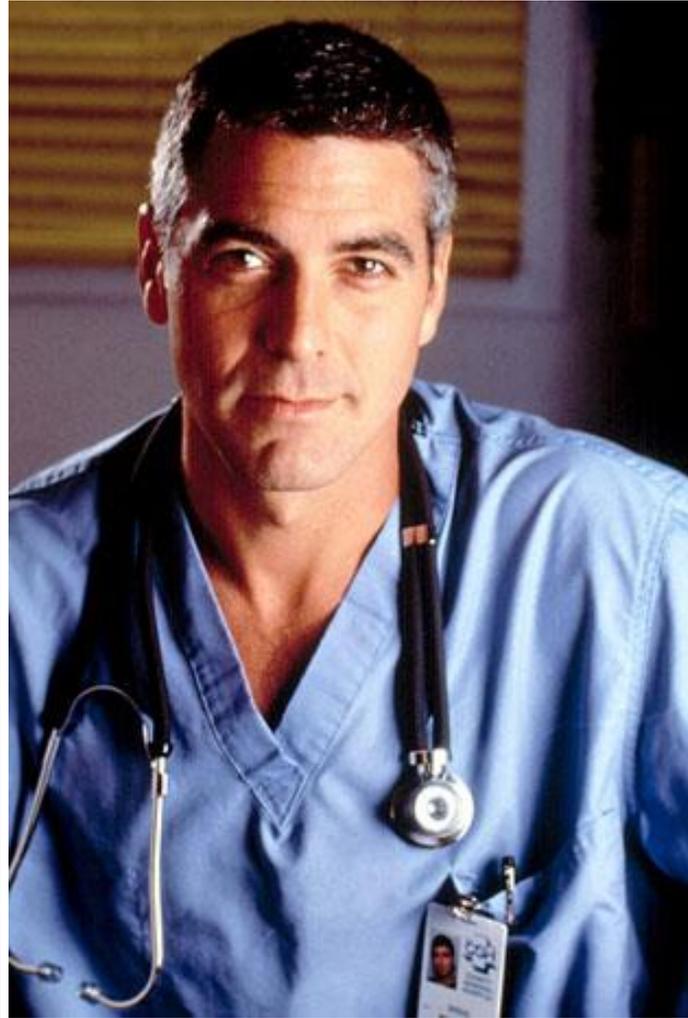
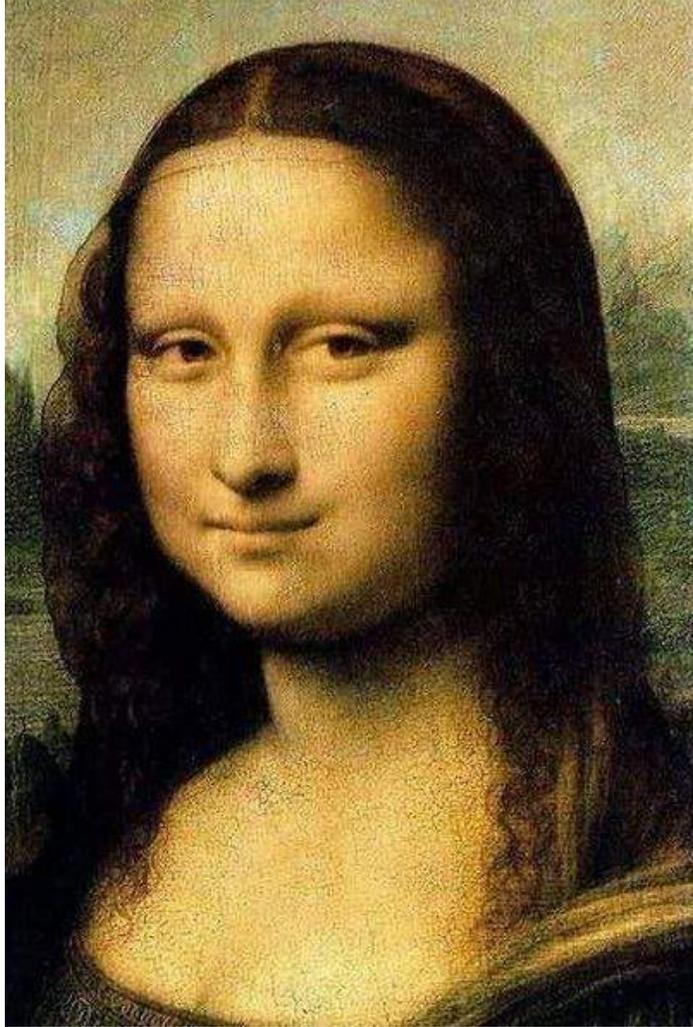
*Francesco è un bambino che oggi ha 12 anni, che conosciamo sin dall'età di 7 anni perché seguito nell'ambulatorio di Genetica Clinica, dove è stato inviato dalla sua Curante per inquadramento diagnostico in ritardo psicomotorio. In effetti le tappe di sviluppo sono state acquisite con ritardo: i primi passi a 28 mesi e le prime parole a 24 mesi. Esegue logopedia e psicomotricità, e frequenta la seconda elementare con sostegno (ultimo test di livello WISC III: QIT 38, QIV 54, QIP 36). In bambino presenta un reflusso vescico-ureterale di II grado a sinistra e I grado a destra per il quale non assume*

*profilassi antibiotica; porta abitualmente dei plantari correttivi per un quadro di valgismo calcaneare e piattismo bilaterale. Dal punto di vista cardiologico, il bambino presenta un difetto interventricolare peri-membranoso restrittivo diagnosticato nel primo anno di vita in buon compenso; mostra inoltre una condizione di ipoacusia neurosensoriale destra in follow-up audiologico. La mamma, in occasione della nostra prima valutazione, ci spiega che Francesco è sempre cresciuto un po' meno dei suoi coetanei, con valori di peso e altezza costantemente inferiori al 3° percentile.*



**Diagnosi gestaltica: sindrome Kabuki. Della serie... occhio agli occhi!**

**Si riconosce ciò che si conosce**





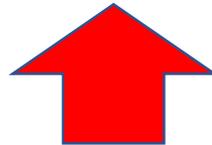
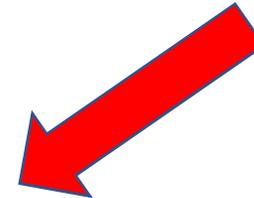
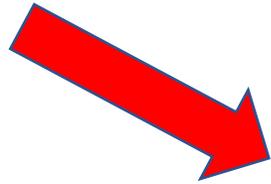
# Quali maniglie di sospetto / riconoscimento ?

Problema clinico  
maggiore  
(+ o - specifico)

Storia clinica  
particolare  
(+ specifica)

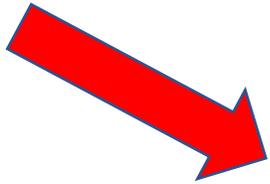
Fenotipo pz

Tratti somatici dismorfici  
(spesso molto specifici)



# Quali meccanismi di sospetto ?

Problema clinico  
maggiore  
(+ o - specifico)



Fenotipo pz

# Aurora

- Interruzione arco aortico di tipo B
  - Accrescimento regolare
  - Sviluppo PM borderline
  - Modesta IpoCa
  - Anomalia di Chiari
- 
- Sfumati dismorfismi del viso
  - Voce nasale

# Difetti troncoconali

(Truncus, trasposizione delle grandi arterie, Fallot, IAA tipo b, ventricolo destro a doppia uscita)

- **Microdelezione 22q11.2** (1/8 casi TOF, 1/5 Truncus, 1/2 IAA tipo B)
- **Alagille** (mutazioni JAG1, NOTCH2)
- **CHARGE** (CHD7)
- **Mutazioni GATA6** => TOF e truncus isolati

## S.da microdelezione 22q11.2

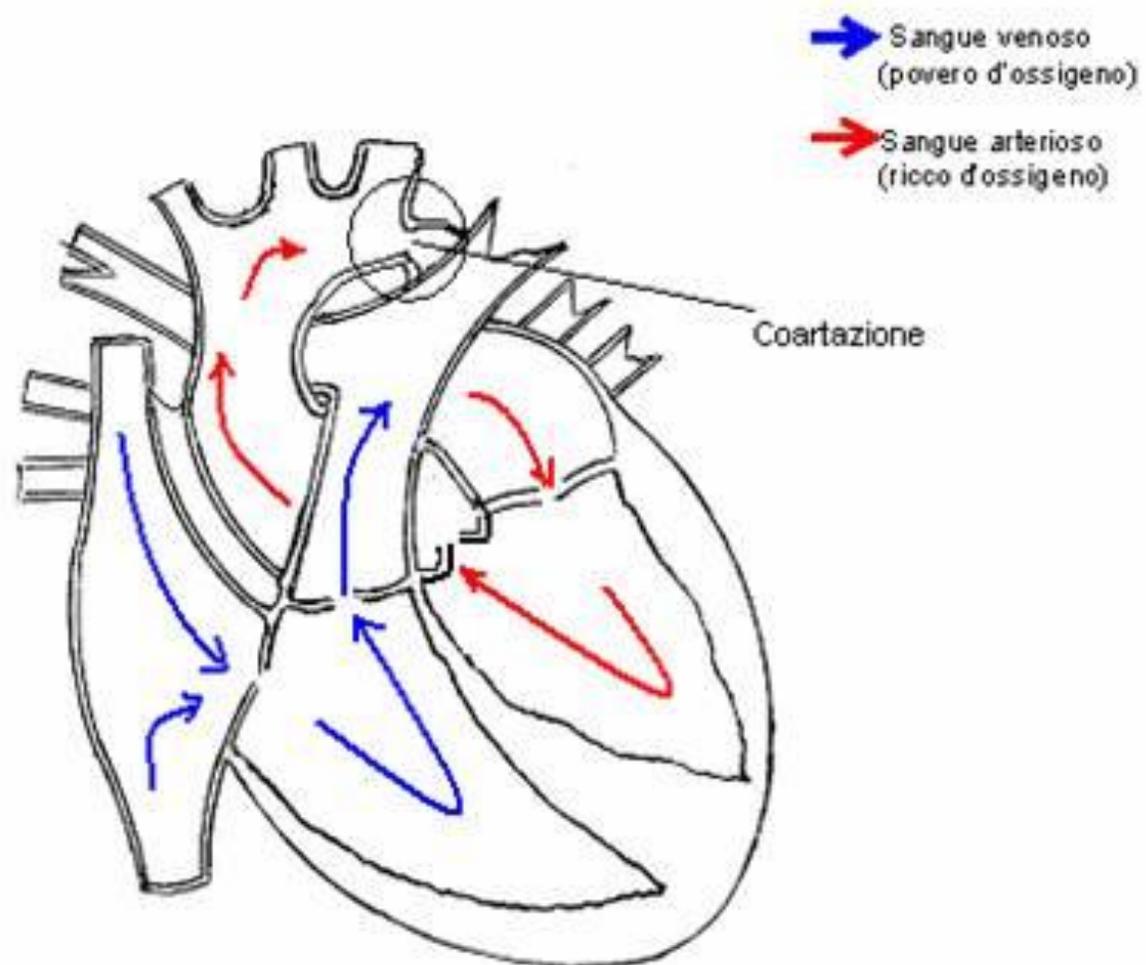
- Cardiopatía congenita (Fallot, arco aortico interterrotto, DIV etc)
- anom.palato: insuf.velofaringea, labio-palatoschisi,ugola bifida
- difficoltà nell'alimentazione per dismotilità faringoesofagea
- deficit immunitario: T cell (77%)
- ipo-aplasia paratiroidea (50% ipocalcemia neonatale)
- deficit di crescita e ritardo di sviluppo PM

**Stesso meccanismo logico**



**Plus**

## Coartazione dell'aorta



# Card Cg Ostruttiva Sinistra

(coartazione aortica, stenosi aortica,  
cuore sx ipoplasico)

## Sindrome di Turner

- Coartazione aortica
- Stenosi aortica
- Aorta bicuspidale
- Cuore sx ipoplasico

## Sindrome Kabuki

- Coartazione aortica (maschi)
- Difetto interventricolare
- Difetto interatriale
- Tetralogia di Fallot

# Sindrome di Turner

- Dismorfismi facciali
- Collo corto, pterigium colli
- Torace largo, teletelia
- Bassa statura
- Infantilismo sessuale, disgenesia gonadica, sterilità
- Coart. aortica, difetti AV
- Anomalie renali, scheletriche e ungueali

## Diagnosi:

monosomia X, mosaicismi o anomalie strutturali X

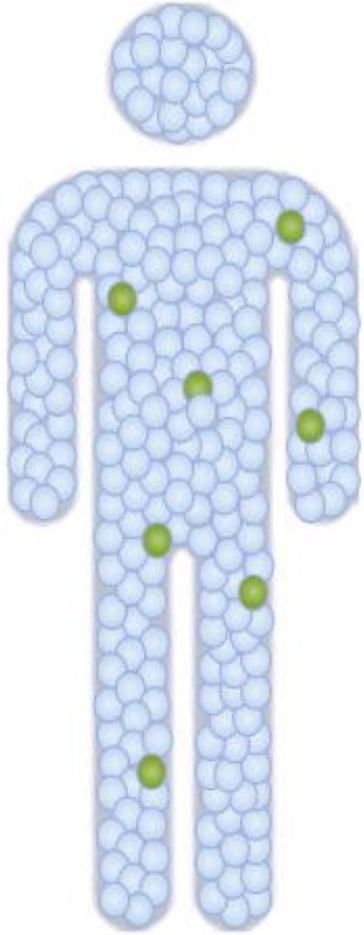


..... non sempre tutto è facile

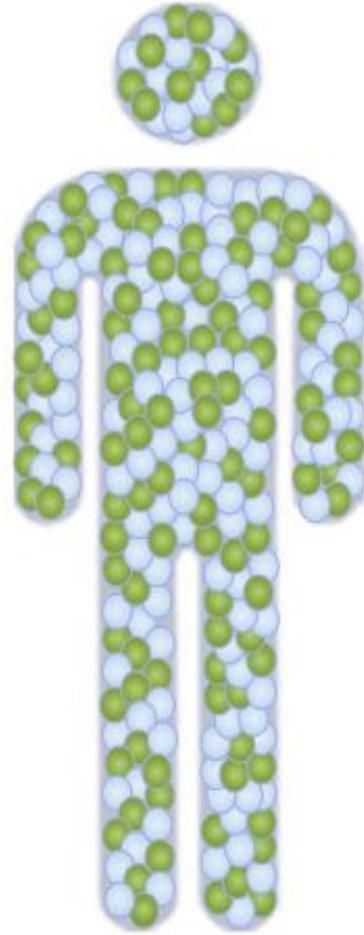
- Non dimentichiamo i mosaicismi a bassa quota

Quindi:

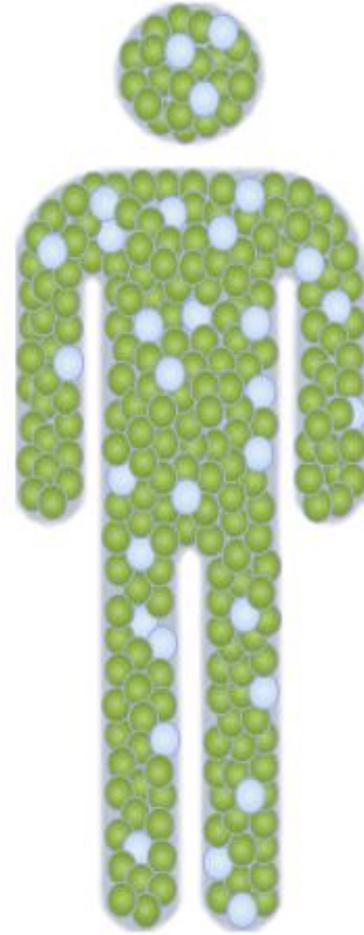
- Verifica del n. di metafasi studiate su un cariotipo precedentemente eseguito
- Richiesta di un numero idoneo di metafasi se richiediamo noi l'esame



low-level  
mosaicism



1/2 abnormal  
cells



high-level  
mosaicism

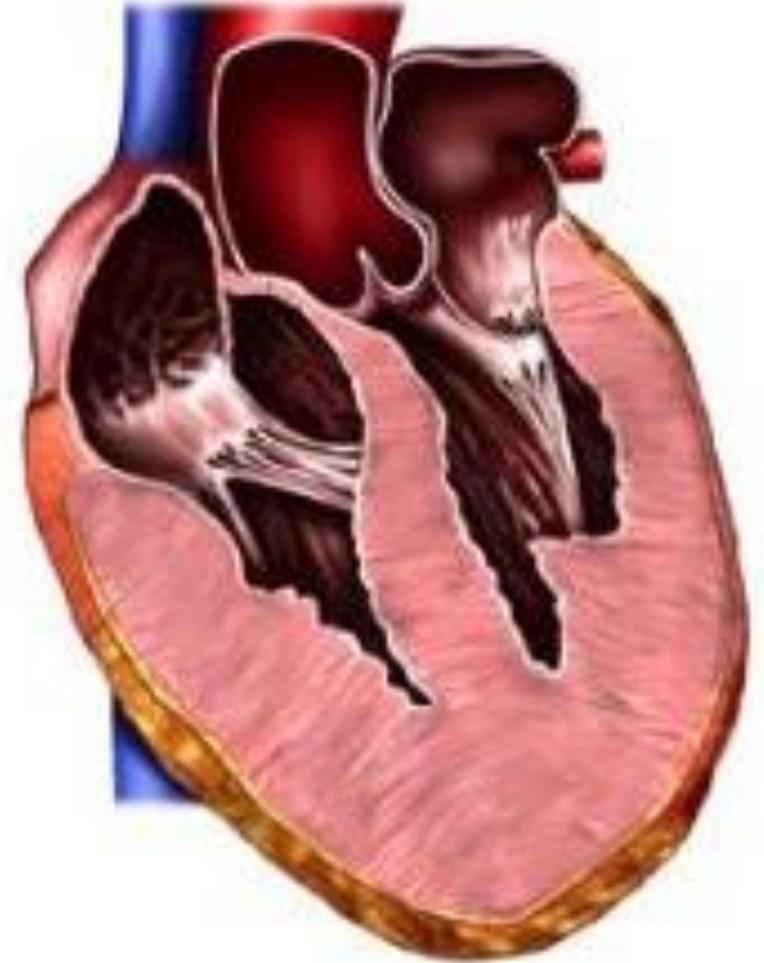
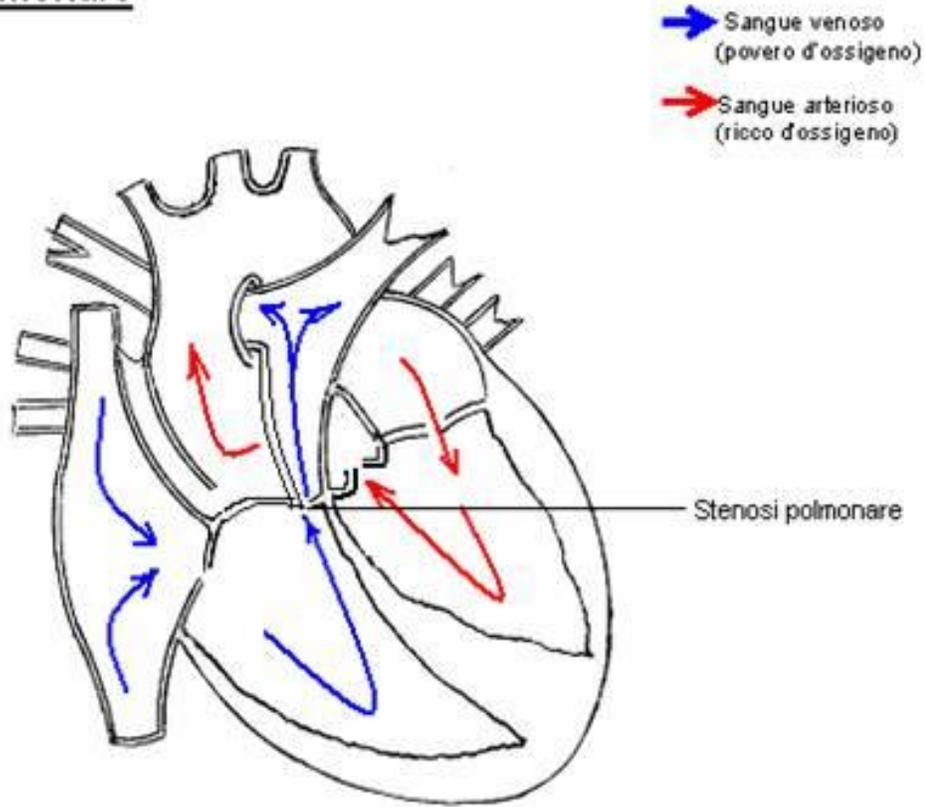
 abnormal karyotype
 normal karyotype

PERCENT MOSAICISM EXCLUDED WITH 0.90, 0.95, AND 0.99 CONFIDENCE IF SPECIFIED NUMBER OF CELLS ARE EVALUATED AND FOUND TO HAVE IDENTICAL KARYOTYPES

No. Cells (n)	CONFIDENCE LEVELS			No. Cells (n)	CONFIDENCE LEVELS		
	0.90	0.95	0.99		0.90	0.95	0.99
≤ 4	...	...	...	36	7%	8%	13%
5	38%	...	...	37	7%	8%	12%
6	32%	41%	...	38	6%	8%	12%
7	29%	35%	...	39	6%	8%	12%
8	26%	32%	46%	40	6%	8%	11%
9	23%	29%	41%	41	6%	8%	11%
10	21%	26%	37%	42	6%	7%	11%
11	19%	24%	35%	43	6%	7%	11%
12	18%	23%	32%	44	6%	7%	10%
13	17%	21%	30%	45	5%	7%	10%
14	16%	20%	29%	46	5%	7%	10%
15	15%	19%	27%	47	5%	7%	10%
16	14%	18%	26%	48	5%	7%	10%
17	13%	17%	24%	49	5%	6%	9%
18	13%	16%	23%	50-55	5%	6%	9%
19	12%	15%	22%	56	5%	6%	8%
20	11%	14%	21%	57-58	4%	6%	8%
21	11%	14%	20%	59-63	4%	5%	8%
22	10%	13%	19%	64-73	4%	5%	7%
23	10%	13%	19%	74	4%	4%	7%
24	10%	12%	18%	75	4%	4%	6%
25	9%	12%	17%	76-89	3%	4%	6%
26	9%	11%	17%	90-98	3%	4%	5%
27	9%	11%	16%	99-112	3%	3%	5%
28	8%	11%	16%	113	3%	3%	4%
29	8%	10%	15%	114-148	2%	3%	4%
30	8%	10%	15%	149-151	2%	2%	4%
31	8%	10%	14%	152-227	2%	2%	3%
32	7%	9%	14%	228-229	2%	2%	2%
33	7%	9%	14%	230-298	1%	2%	2%
34	7%	9%	13%	299-458	1%	1%	2%
35	7%	9%	13%	≥459	1%	1%	1%

NOTE.—If  $n$  = no. cells counted, then the degree of mosaicism or greater that is excluded with given confidence limit (in the population of which the cells are an unbiased sample) appears in the appropriate column. For example, if 52 cells are evaluated without detection of mosaicism, then the lowest level of mosaicism excluded with 95% confidence is 6%. Alternatively, since 50% is the greatest magnitude of mosaicism possible, evaluation of 52 cells without detection of mosaicism excludes with at least 95% confidence mosaicism between 50% and 6% inclusive; it does not exclude levels of mosaicism of 5% or less with 95% confidence. To determine what number of cells to count to exclude a specific level of mosaicism for example, 10% mosaicism or greater, choose that lowest value  $n$  for which 10% appears in the appropriate column. In this case, for 0.90 confidence, 22 cells; for 0.95 confidence, 29 cells; and for 0.99 confidence, 44 cells. (See Discussion for limitations on the inferences drawn from these tables.)

## Stenosi polmonare

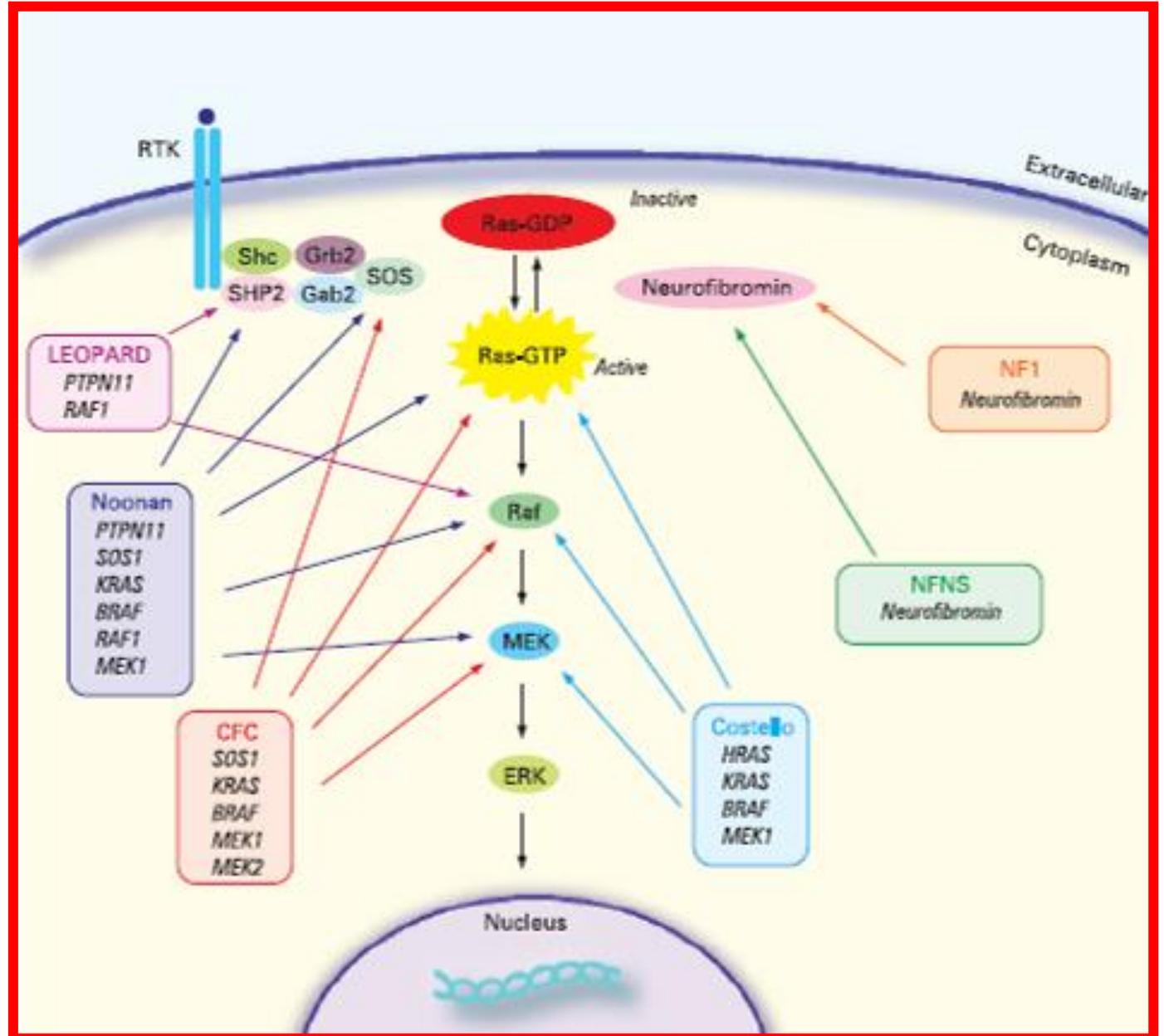


Hypertrophic  
cardiomyopathy

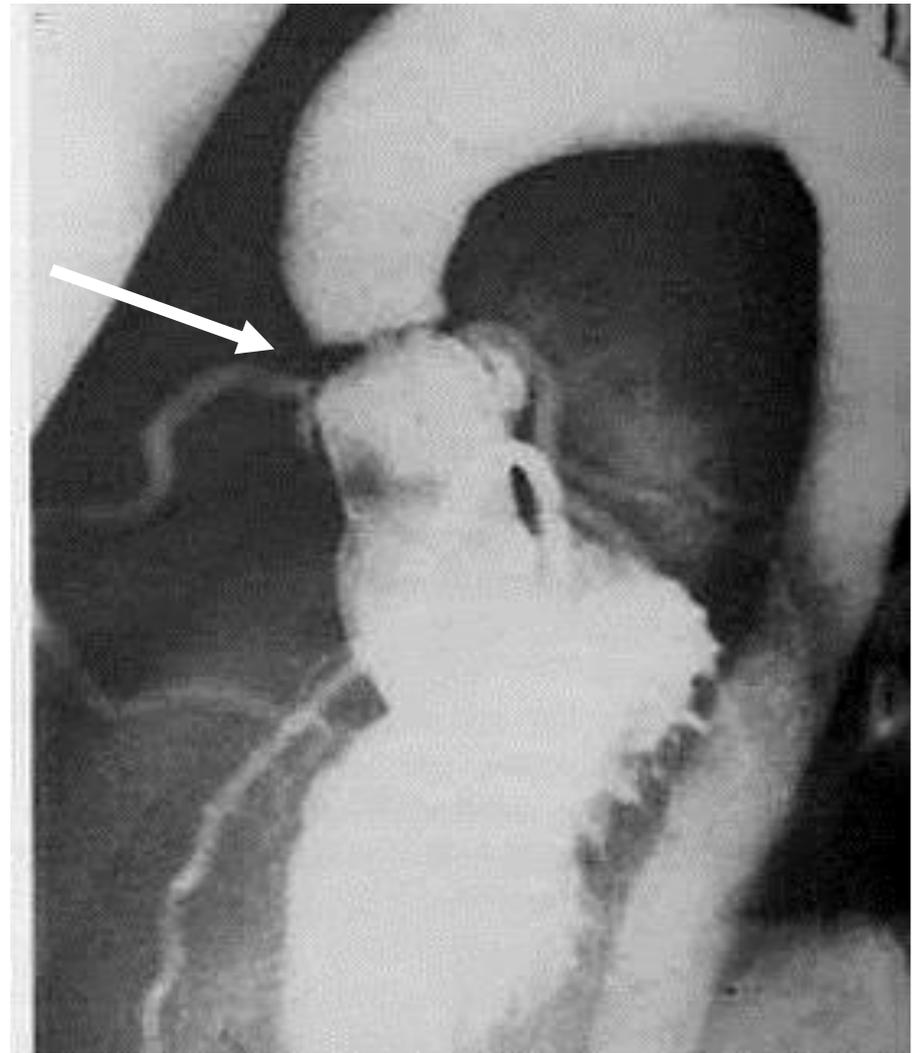
**Sindromi  
Neuro-Cardio-  
Facio-Cutanee  
(sindrome di Noonan  
/ Noonan like)**

---

S. di Noonan  
S. LEOPARD  
S. Cardio-  
Facio Cutanea  
S. di Costello  
Varie  
condizioni  
Noonan like



# Stenosi sopraavvolare aortica



- Stenosi sopraavvalolare aortica + ritardo di sviluppo + dismorfismi

**S. di Williams**



# S.di Williams

- **Facies specifica**
- **Ritardo di sviluppo**
- **Cardiopatìa congenita (spt SVAS)**
- **Ritardo di accrescimento +/-**
- **Fenotipo comportamentale peculiare ( cocktail party behaviour)**
- **Microdelezione 7q11.2**



# Alterazione cardiaca + anomalia del 1° raggio



# Associazione VATER/VACTERL

- **V**eterebral
- **A**nal                      **C**ardiac defects
- **T**racheo - **E**sophageal
- **R**adial / **R**enal
- non radial **L**imb defects
- **A**lmeno 3 anomalie presenti, non test genetico

# S. di Holt Oram

Cardiopatìa (>DIA)

An.ar̄to sup di varia gravità fino alla  
focomelia

Pollici assenti ipoplasici o trifalangei, ipo-  
aplasia del radio

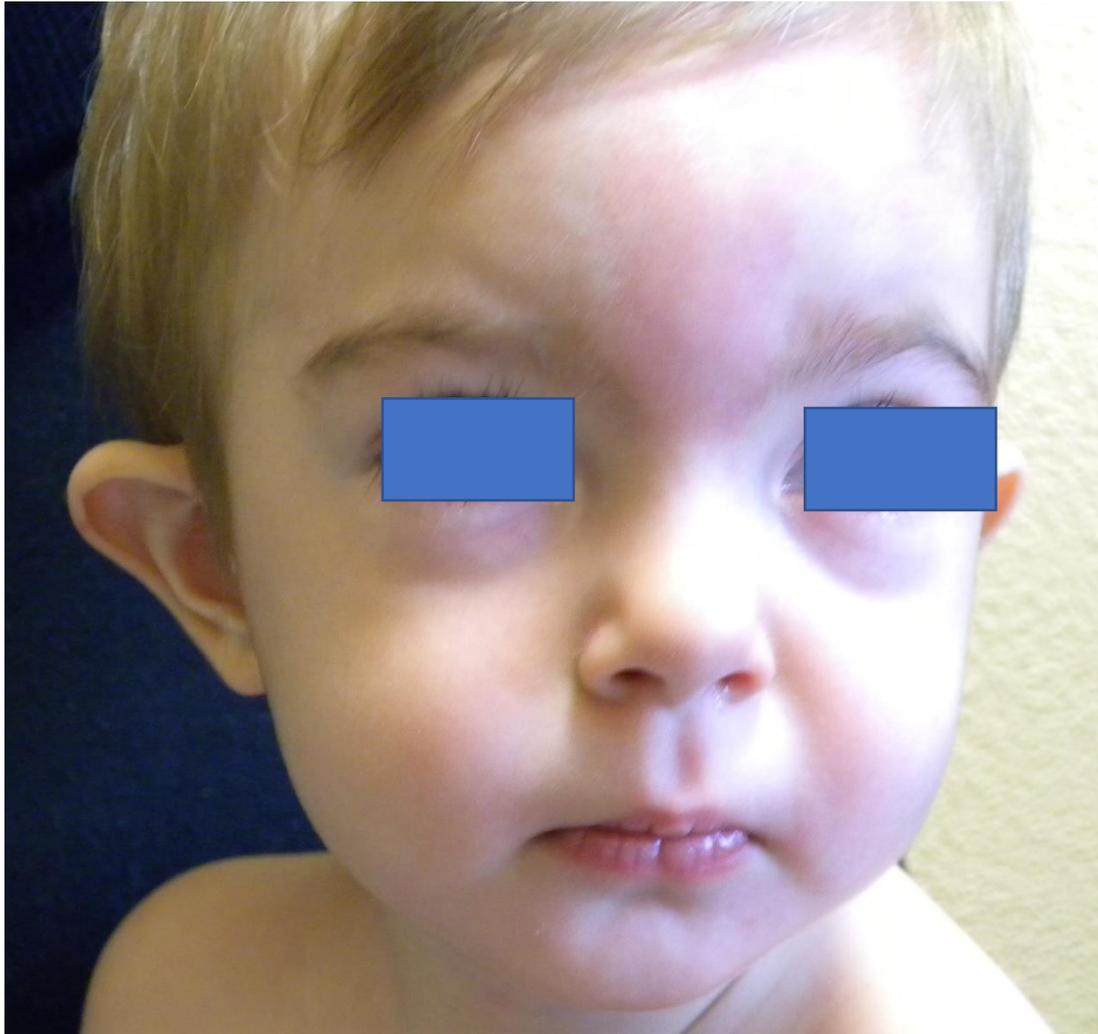
Anomalie carpali (spt scafoide)

Spalle strette e cadenti

Frequente coinvolgimento asimmetrico !!

Trasmissione AD

Gene TBX5 12q24.1



- \* Assenza del 1° raggio monolaterale
- \* DIA
- \* Crescita 3° centile
- \* Sviluppo PM adeguato

# Anemia di Fanconi

## ❑ Anomalie fisiche: 60-75%

bassa statura, anomalie di pigmentazione cutanea, **malformazione di pollici, avambracci**, sistema scheletrico, occhi, reni, tratto urinario, orecchio, **cuore**, sistema gastrointestinale, cavità orale e SNC, ipoacusia, ipogonadismo, ritardo psicomotorio

## ❑ **Insufficienza midollare progressiva** con pancitopenia, più spesso nella prima decade di vita; a 40 anni il 90% dei pazienti è andato incontro a questa complicanza

## ❑ **Rischio aumentato di tumori maligni:** ematologici (10-33%) o solidi (28-29%)

13 geni responsabili, tutti tranne uno ad ereditarietà **AR!!!**

**FANCB: X-linked**

# Diagnosi di anemia di Fanconi

Test al DEB (diepossibutano): mutagene chimico che causa cross-linking tra i due strand di DNA

A livello citogenetico si osservano un numero aumentato di rotture cromosomiche e di riarrangiamenti con formazione dei caratteristici tri- e tetraradi

Quali altre malformazioni maggiori sono tipiche ?



# Sindrome di Poland

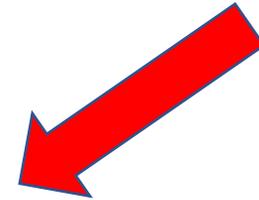
Condizione clinica caratterizzata da:

- agenesia o ipoplasia unilaterale a carico del muscolo grande pettorale, associata o meno ad agenesia o ipoplasia di altri muscoli del torace
- anomalie a carico dell'arto superiore monolaterale (sinbrachidattilia, brachidattilia, sindattilia, oligodattilia etc.),
- agenesia/ ipoplasia di segmenti costali
- ipoplasia della mammella e capezzolo.

# Quali meccanismi di sospetto ?

Storia clinica  
particolare  
(+ specifica)

Fenotipo pz



# Lena

- Parametri auxologici alla nascita nella norma
- Decorso neonatale riscontro di **sindrome neurologica post asfittica, ipotonia marcata**
- **Difficoltà alimentari risoltesi al 6° mese**
- **Tendenza all'aumento progressivo dell'interesse per il cibo dal 12° mese di vita**
- **Peso alla visita al 50% altezza la 3°% CC <3%**
- **Assenza di malformazioni associate**
- **Ritardo dello sviluppo psicomotorio**

# S. di Prader Willi

- Ipotonia e scarso accrescimento iniziale
- Bassa statura e obesità successive (iperfagia)
- Note dismorfiche
- Ipogenitalismo
- Ritardo di sviluppo
- **Difetto genetico:** assenza contributo paterno per la regione 15q11.2



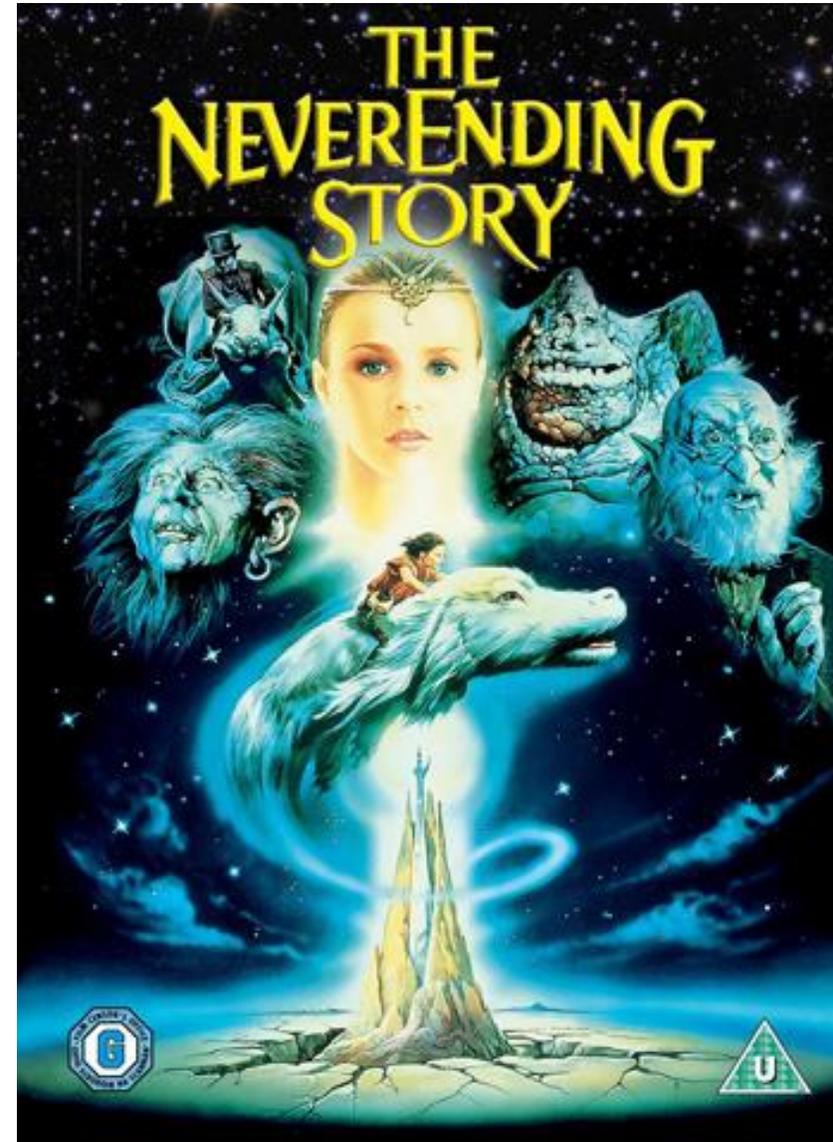
# Criteri di sospetto

- 0-2 anni
- Ipotonia con suzione ipovalida nel periodo neonatale
- 2-6 anni
- Ipotonia con anamnesi di iposuzione
- Ritardo di sviluppo globale

# Difetto di base

- Perdita del contributo genetico paterno per una serie di geni localizzati nella regione 15q11.2
- Diverse possibilità:
  - Microdelezione 15q11.2 (70%)
  - UPD 15 materna (25%)
  - Mutazione/delezione Imprinting Center (5%)

# Stesso meccanismo logico

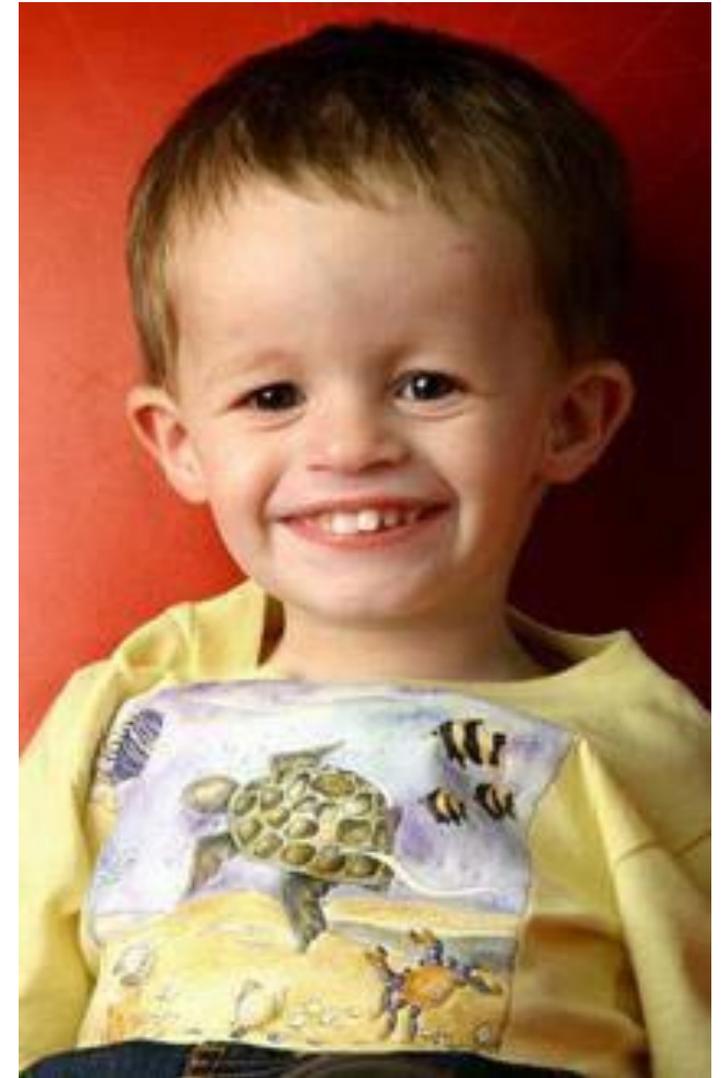


**Grave ritardo di  
crescita  
intra-uterino e  
post-natale,  
Macrocefalia  
relativa,  
Asimmetria arti  
inferiori  
Sviluppo psichico  
adeguato  
Clinodattilia 5°  
dito**



# S di Silver Russel

- Scarso accrescimento prenatale e post natale
- Volto triangolare con tratti fini
- Macrocefalia relativa
- Asimmetria arti inferiori
- Difetto genetico:
- UDPmat 7
- eccesso di contributo materno regione 11p15.5



Alto P.N., iperaccrescimento post natale,  
macroglossia, ernia ombelicale,  
asimmetria arti inferiori



# S. di Beckwith-Wideman

- Macrosomia pre e postnatale
- Anomalie della parete addominale
- Macroglossia, incisive lobulo ed elice, angioma piano viso
- Visceromegalia
- Asimmetria corporea
- Crisi ipoglicemiche perinatali
- (ritardo mentale)
- ↑ npl addominali

**Difetto genetico:** sregolazione imprinting regione 11p15.5



## **CRITERI MAGGIORI**

Anamnesi familiare positiva

Macrosomia (peso e altezza > 97°)

Pieghe auricolari parte anteriore del lobo /  
Fossette all'elice posteriormente

Macroglossia

Onfalocele (exonfalo) / ernia ombelicale

Visceromegalia

Tumori embrionali (tumore di Wilms,  
epatoblastoma)

Emiiperplasia

Citomegalia adrenocorticale

Anomalie renali (anomalie strutturali, displasia  
midollare e sviluppo tardivo di rene a spugna  
midollare)

Palatoschisi (raro)

## **CRITERI MINORI**

**Facies caratteristica (ipoplasia medio facciale e pieghe infraorbitarie)**

**Prematurità, polidramnios, placenta e/o cordone ombelicale grandi**

**Cardiomegalia / Anomalie cardiache strutturali /  
Cardiomiopatia**

**Ipoglicemia neonatale**

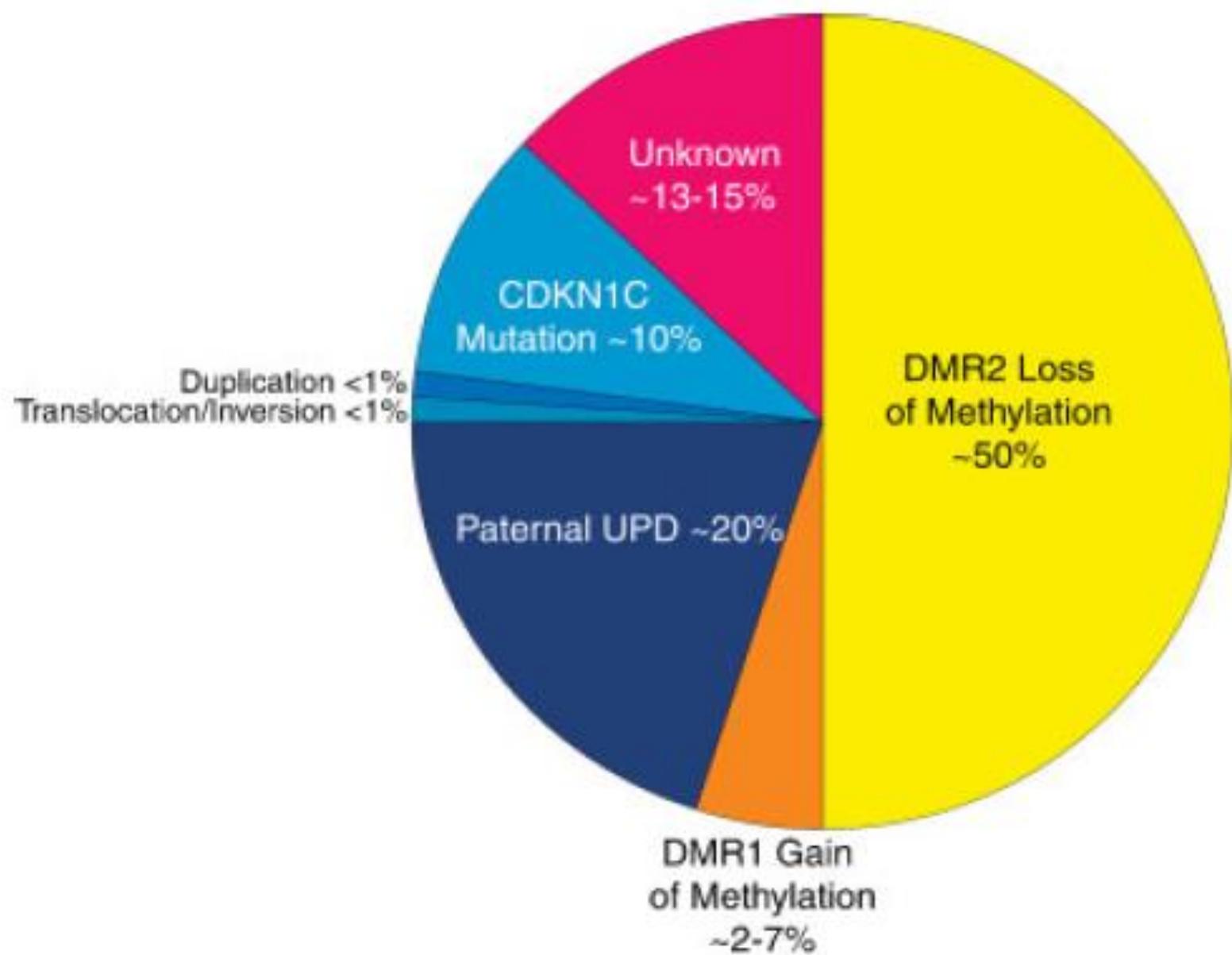
**Diastasi dei retti**

**Nevo flammeo e emangiomi**

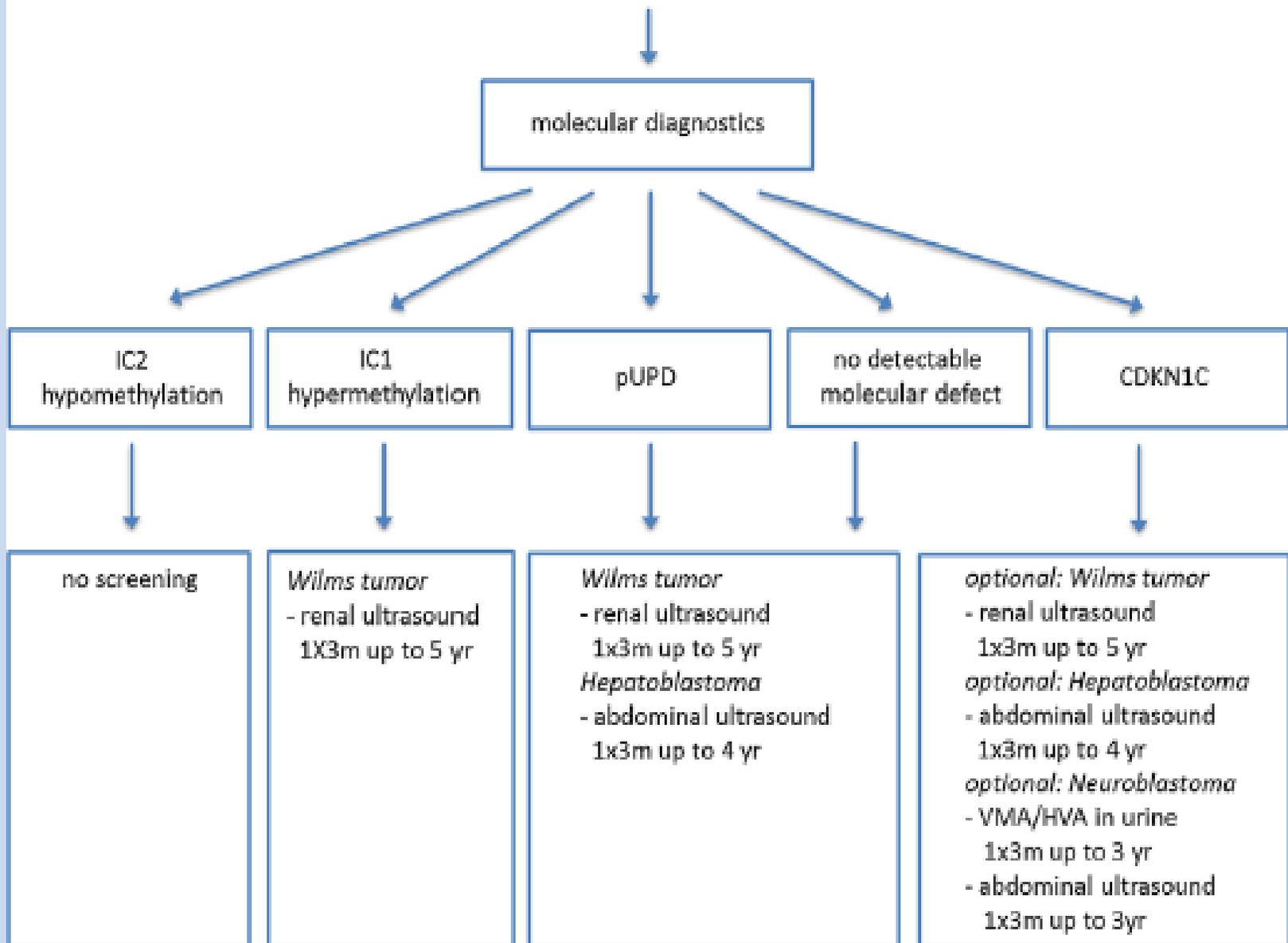
**Aumento dell'età ossea**



Weksberg et al. 2010  
**Diagnosi clinica in**  
**presenza di**  
**3 criteri maggiori**  
**o 2 maggiori + 1**  
**minore**



Diagnosis Beckwith-Wiedemann syndrome  
according to the clinical criteria



# Meccanismo biologico particolare

- Crescita finemente regolata da un equilibrio tra:
  - geni soppressori della crescita (origine materna)
  - geni promotori della crescita (origine paterna)

## Lo squilibrio genera patologia

- Paterno => iperaccrescimento e tumori
- Materno => ipoaccrescimento

## Sesso femminile

- Accrescimento pre e post natale ai limiti superiori di norma
- Sviluppo PM: ritardo di grado lieve
- DIA con shunt sinistro destro
- Assenza di ulteriori malformazioni maggiori

# Accertamenti

- Cariotipo :46,XY
- RMN cerebrale: ipoplasia e dismorfismo del corpo calloso
- EEG: nella norma
- Ecografia addominale: nella norma
- Visita oculistica : nella norma

# Sindrome di Sotos



# Sindrome di Sotos

## Caratteristiche Fondamentali

- **Tratti somatici caratteristici**
- **Disabilità intellettiva:** estrema variabilità da lieve ( con vita autonoma in età adulta) a severa. La maggioranza ha una disabilità lieve moderata che resta stabile nel tempo
- **Iperaccrescimento:** oltre ai dati neonatali, iperaccrescimento con valori di peso e CC 2DS o + rispetto a popolazione generale.

# Difetto di base

- Mutazione puntiforme autosomica dominante del gene **NSD1**
- Microdelezione cromosomica **5q35** coinvolgente il gene **NSD1** stesso

# Sesso : maschile

- Dati anamnestici familiari gravidici: ndp
- Peso alla nascita: 3,350 kg, lunghezza cm 52a termine
- Accrescimento staturale ponderale nella norma (peso 90%, H 50-75% CC 90%)
- Malformazioni maggiori: assenti
- Sviluppo PM: ritardo di grado medio lieve
- Complicanze mediche: prolasso valvolare mitralico, scoliosi, ipoacusia mista sinistra e neurosensoriale destra  
**scarso sonno notturno, atteggiamento oppositivo**

**Oppositività, reattività, disturbo del  
sonno**

**Sindrome  
di  
Smith- Magenis**

# S. di Smith Magenis

Caratteristiche generali  
(presenti in più del 75% dei pz affetti)

- Tratti somatici peculiari
- Ritardo mentale di grado variabile
- Bassa statura
- Anomalie oculari
- Anomalie comportamentali
- Disturbo specifico del sonno
- Brachidattilia
- Segni di neuropatia periferica
- Voce di bassa tonalità

## Difetto di base

- Microdelezione 17p11.2 coinvolgente il gene RAI1
- Mutazione puntiforme autosomica dominante del gene RAI1

## Sesso : femminile

- Dati anamnestici familiari gravidici: ndp
- Dati auxologici alla nascita nella norma
- Accrescimento staturo ponderale ai limiti superiori di norma, **CC progressivamente <3%**
- Malformazioni maggiori: assenti
- Sviluppo PM: ritardo di grado grave
- Complicanze mediche: **atassia, epilessia, valgismo delle ginocchia**



# S. di Angelmann



# Come viene fatta la diagnosi di sindrome di Angelman ?

**Sospetto clinico:** è tanto più difficile pensare a questa condizione quanto più piccolo è il bambino.

## **Segni precoci di allarme**

- Modeste difficoltà alimentari
- Ritardo PM
- Ipotonia assiale con ipertono periferico
- Presenza di anomalie del movimento
- Progressiva evidenza di microcefalia
- Eventuale comparsa di epilessia

# Criteria diagnostici

- **Caratteristiche essenziali (100%)**

- **Grave ritardo PM**

- **Linguaggio assente o minimo pur con alta intenzionalità comunicativa**

- **Atassia, tremori, probl di equil**

- **Happy disposition, facile eccitabilità, movimenti stereotipati delle mani, iperattività, scarsa capacità di attenzione**

# Criteria diagnostici

- **Caratteristiche frequenti (>80%)**
  - **microcefalia assoluta o relativa**
  - **epilessia entro i 3 aa**
  - **tracciato EEG compatibile**

# Criteria diagnostici

Caratteristiche occasionali (20-80%)

- Note dismorfiche
- Strabismo
- Ipopigmentazione
- Disturbo del sonno
- Attrazione per l'acqua
- Guardia alta arti superiori
- Anomalie di suzione /deglutizione
- ROT aumentati

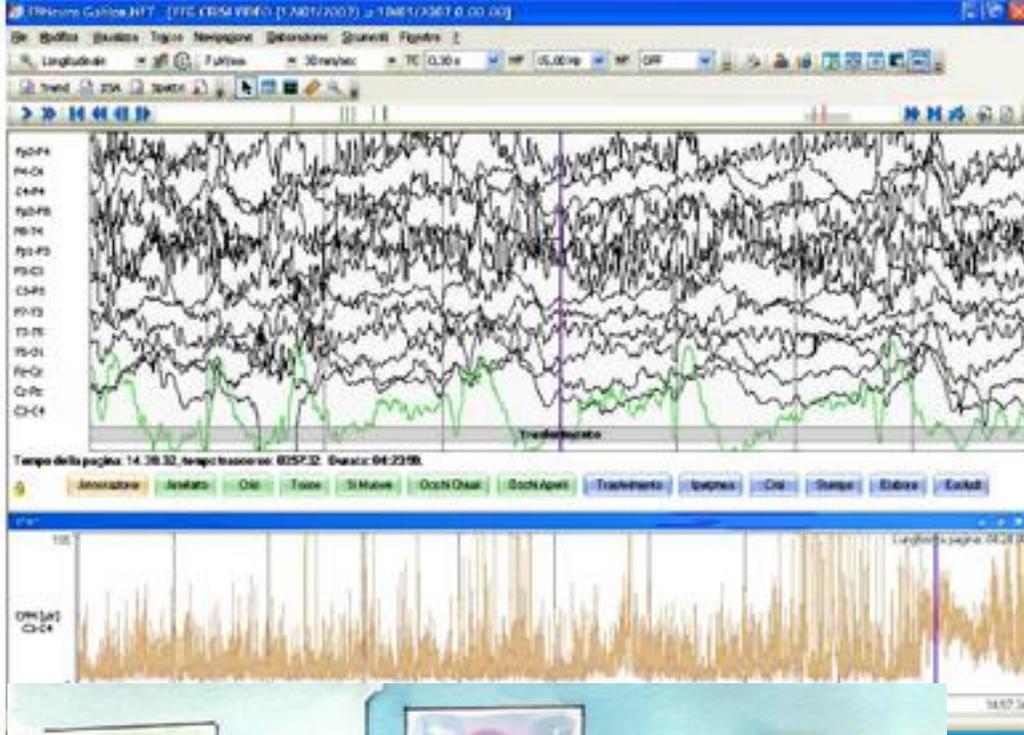
# Apetti caratteriali comportamentali

- Iperattività/ scarsa concentrazione
- Carattere allegro sorridente, parossismi di riso immotivato
- Amore per acqua, specchi, cartoni animati
- Evidente tendenza all'esplorazione con la bocca

# Come viene fatta la diagnosi di sindrome di Angelman ?

## Conferma di laboratorio:

- Test di metilazione regione 15q11.2
- Se normale studio mutazionale di UBE3A
- Esiste una classe V di pazienti con fenotipo AS ancora non caratterizzata geneticamente



# Crisi convulsiva



# Condizioni sindromiche ed epilessia

Sindrome	Prevalenza dell'epilessia
• S Angelman	>80%
• S Wolf ( microdelezione 4p16.3)	90%
• Sclerosi tuberosa	>80%
• S Kabuki	65-70%
• Microdelezione 22q13,.3	25%
• S Cornelia de Lange	20%
• S dell'X Fragile	13-18%
• S di Down	5-10%
• Neurofibromatosi tipo 1	6-8%

Sesso femminile

Ipoacusia neurosensoriale

Accrescimento staturale

ponderale adeguato

Sviluppo psicomotorio

regolare

Non malformazioni

maggiori



# Sindrome di Waardenburg

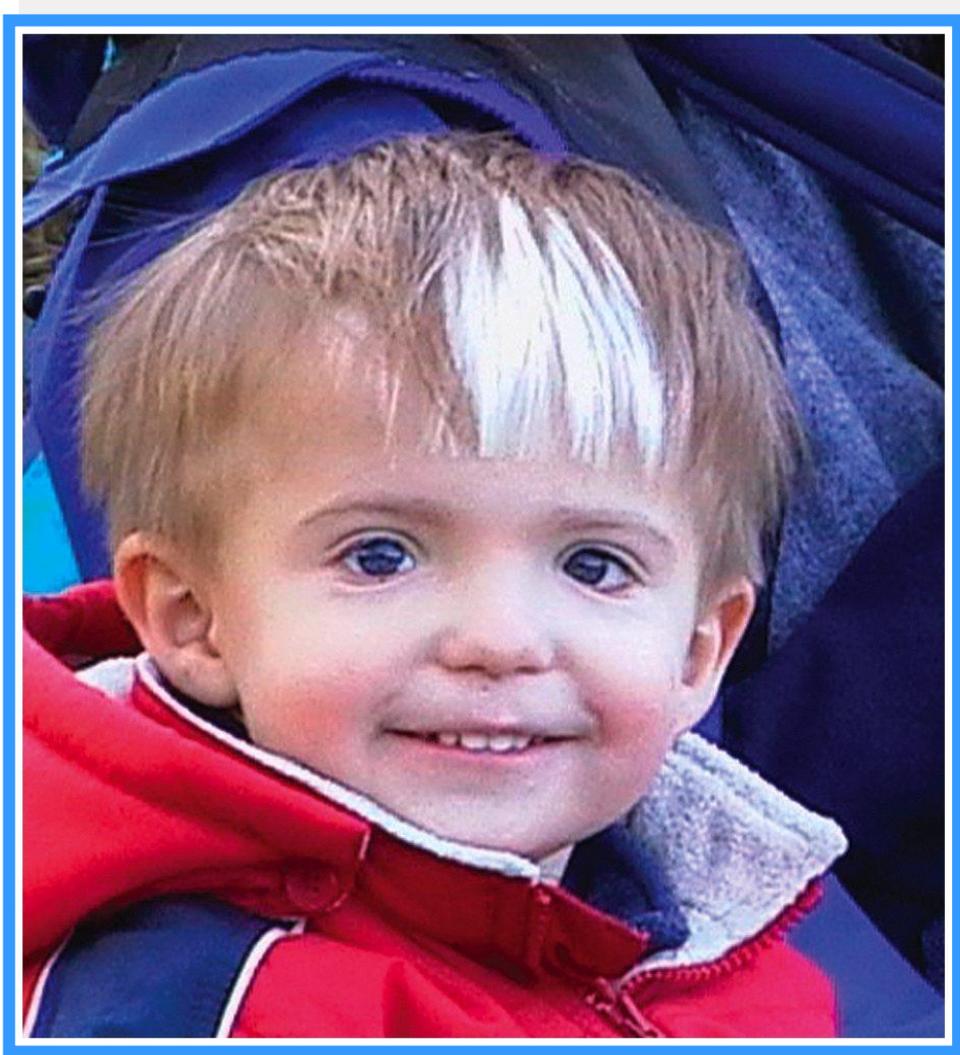
- Associazione di

Ipoacusia NS

Anomalie di pigmentazione dei capelli  
(white forelock)

Eterocromia iridea

Presenza o meno di distopia canthorum



**Sindrome di Waardenburg**

# Sindrome di Waardenburg

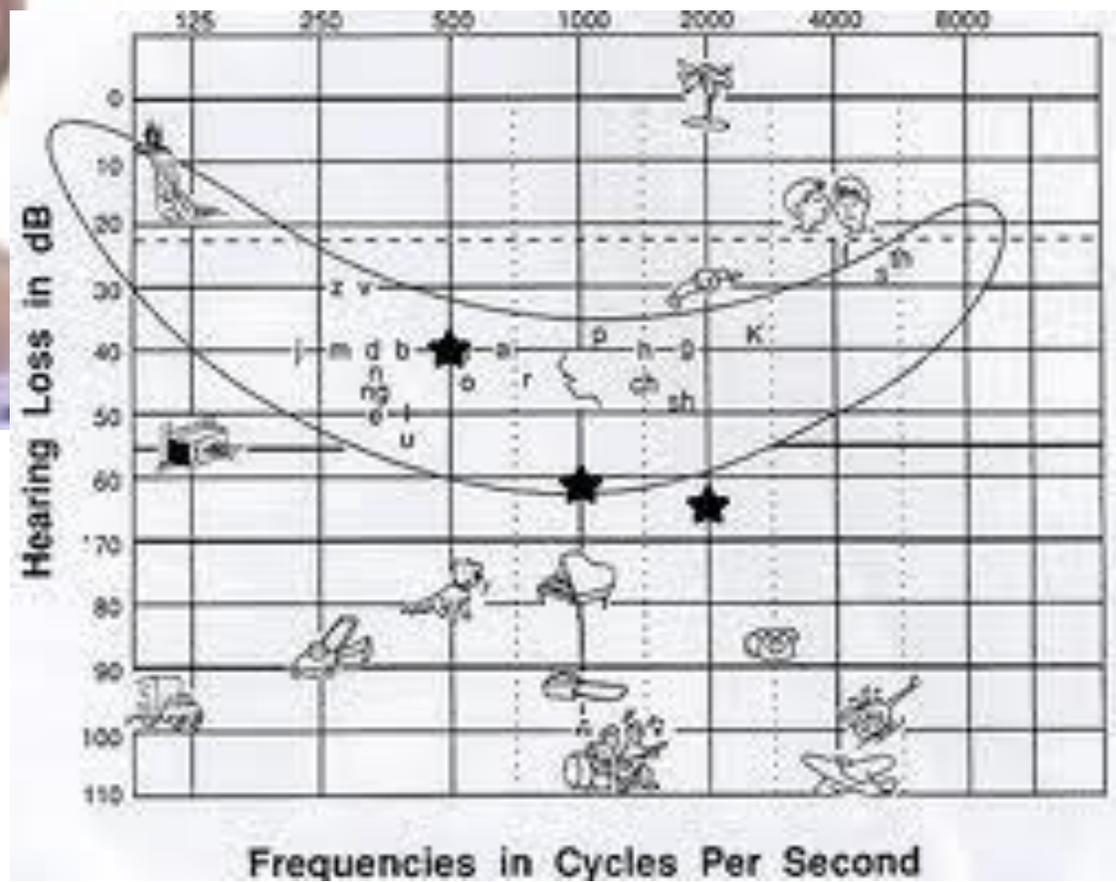
Definiti 4 sottotipi >

Tipo 1 presenza di distopia canthorum

Tipo 2 assenza di distopia canthorum

Tipo 3 associazione con distopia canthorum e anomalie delle estremità superiori

Tipo 4 associazione con megacolon agangliare



# Prevalenza ipoacusia

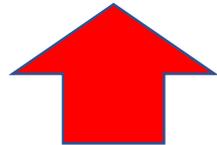
- 1/2000 neonati
- 6/1000 persone <18 aa
  
- 30-40% cause ambientali
- 60-70% cause genetiche (di cui 30% forme sindromiche)

# **Ipoacusia sindromica .... condizioni da non dimenticare**

- **Sindrome di Waardenburg**
- **Sindrome di Pendred**
- **Sindrome di Usher**
- **Sindrome di Alport**
- **Sindrome Brachio-oto-renale (BOR)**

Quali meccanismi di sospetto ?

Fenotipo pz



Tratti somatici dismorfici  
(spesso molto specifici)

# Giulia

- Ritardo di accrescimento pre e post natale
- Assenza di malformazioni associate
- Ipoacusia neurosensoriale
- RGE
- Ipertricosi
- Ritardo moderato dello sviluppo psicomotorio



**Giulia**

# S. di Cornelia de Lange

- Facies specifica
- Scarso accrescimento pre e post natale
- Ritardo psico-intellettuale
- Ipertricosi
- Mani e piedi piccoli o limb reduction





**NIPBL**  
**(65%)**



**SMC1L1**  
**(5%)**



**HDAC8**  
**(5 %)**



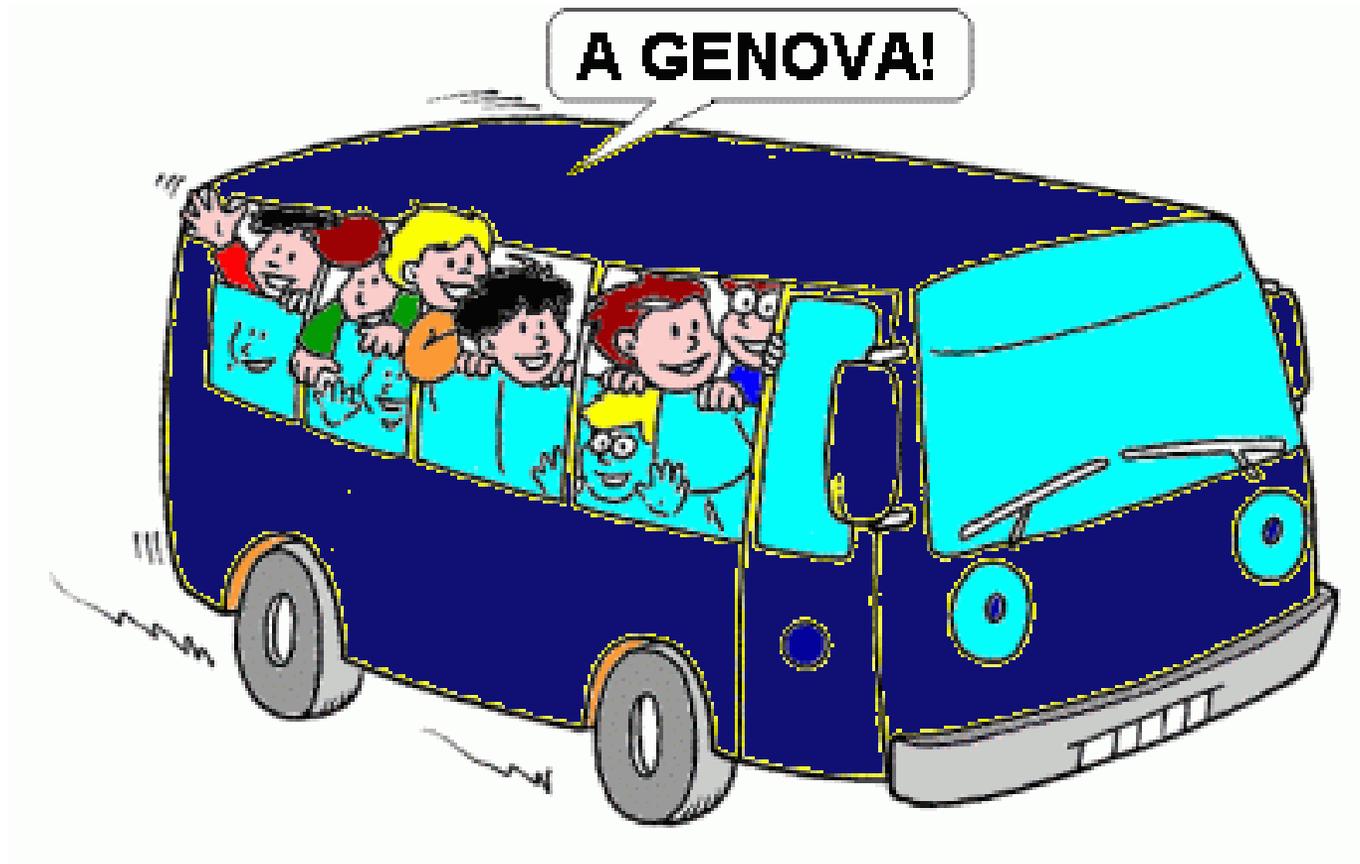
**RAD21**  
**<1 %**



**SMC3**  
**<1 %**

# Stesso meccanismo logico

- Con quella faccia un po' così.....

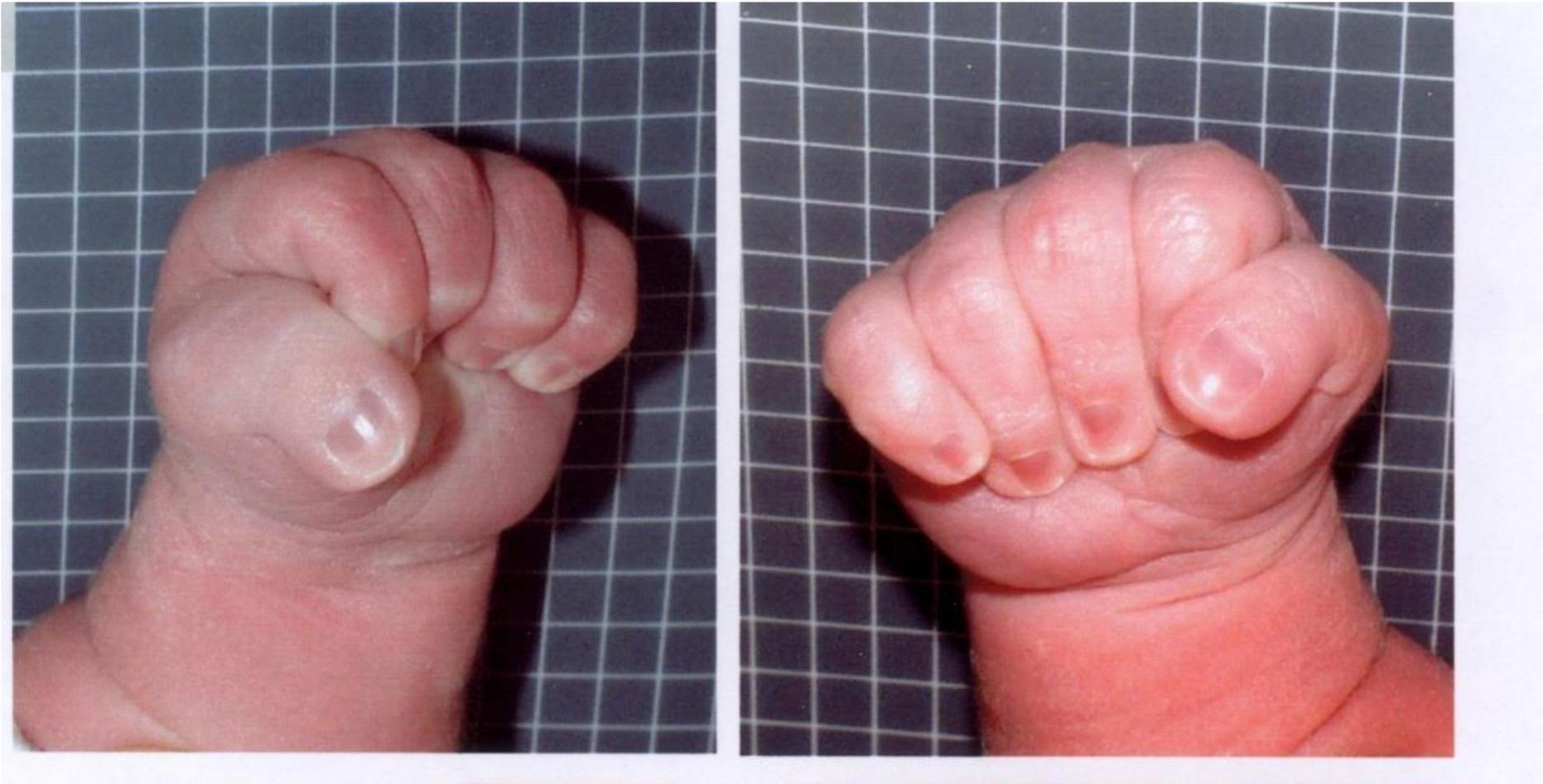


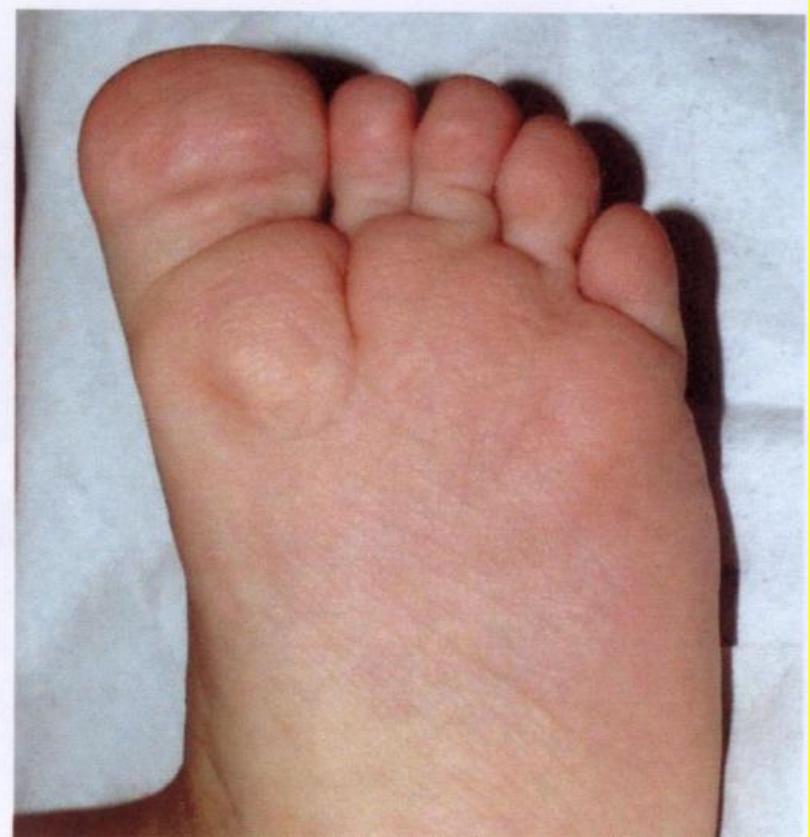
# Stesso meccanismo logico











# Sindrome di Rubinstein-Taybi

- Dismorfismi facciali
- pollici ed alluci larghi
- scarso accrescimento
- microcefalia, ritardo PM
- anomalie scheletriche (deviazione radiale pollici, bifidità 1 dito)
- anomalie cardiache, SNC

10% microdel 16p13.3

50% mutazione gene CBP

Rare mutazioni gene EP300



# Stesso meccanismo logico





# Sindrome di Wolf

- Dismorfismi facciali
- ritardo di crescita pre e postnatale
- microcefalia
- ritardo mentale, ipotonia difetti deglutizione
- epilessia farmaco R
- anomalie scheletriche, cardiache, renali, oculari del palato e del SNC

**Diagnosi: FISH**

**microdelezione 4p16.3**



**Sesso : maschile**

**Età: 8 aa e 1/2**

- Dati anamnestici familiari gravidici: ndp
- Crescita intra uterina regolare
- Accrescimento staturale ponderale ai limiti inferiori di norma
- Malformazioni maggiori: **coloboma** nervo ottico sinistro, **criptorchidismo**
- Sviluppo PM: ritardo di grado medio grave
- Complicanze mediche: **sordità neurosensoriale**, grave deficit di suzione/deglutizione (nutrito mediante PEG sino a i 7 aa e  $\frac{1}{2}$ )



# Sindrome CHARGE



- Coloboma
- Heart anomaly
- Athresia /stenosis of choanae
- Retardation (growth / development)
- Genital
- Ears ( structural and functional)
  
- Mutazione AD gene  
CHD7

## Sesso : Femminile

- Accrescimento pre e post natale regolare CC al 10%
- Malformazioni maggiori: DIA tipo ostium secundum, atresia auris orecchio destro
- Sviluppo PM: ritardo di grado lieve
- Complicanze mediche: nessuna

# Sindrome Kabuki



# Sindrome Kabuki

## Caratteristiche fondamentali

- Peculiari tratti somatici
- Ritardo di sviluppo psico-motorio
- Ritardo di accrescimento post-natale
- Anomalie scheletriche
- Anomalie dei dermatoglifi

Niikawa et al (1998)

# Sindrome Kabuki difetto di base

## Eterogeneità genetica

- Mutazione gene **MLL2** (circa 70% pz)
- Mutazione gene **KDM6A** (piccola quota)

# Spettro Oculo Auricolare Vertebrale



# Spettro Oculo Auricolare Vertebrale

Triade (generalmente monolaterale) di:

- microsomia emifacciale con anomalie del padiglione, appendici preauricolari cleft labiale
- cisti oculari dermoidi
- anomalie della colonna vertebrale

# Sesso femminile

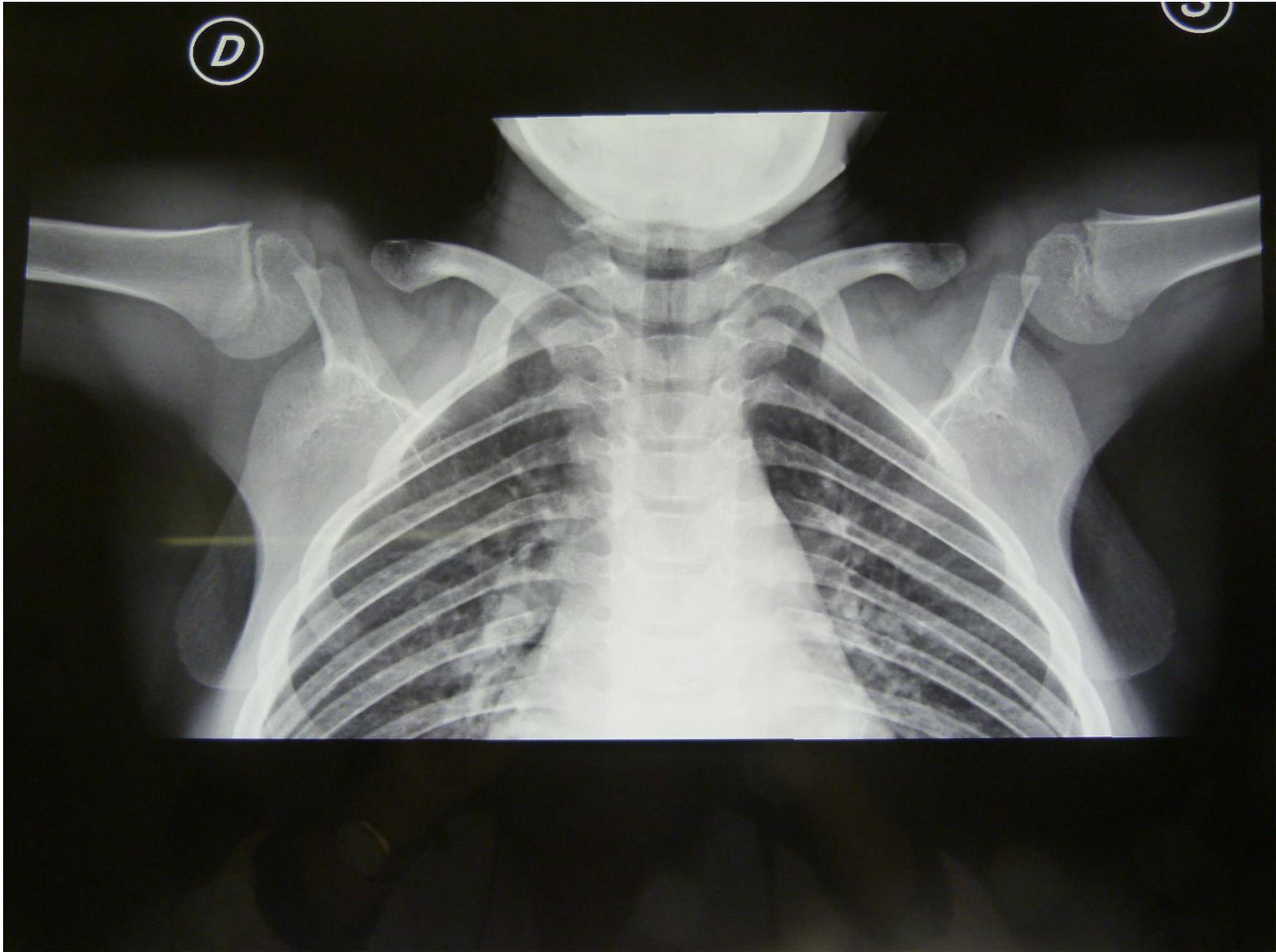
- Accrescimento staturò-ponderale: iniziale **grave deficit di suzione** trattato con SNG per 2 mesi, crescita al 25% per EC CC 75% per EC
- Sviluppo PM: lieve ritardo, discreta ipotonia neonatale e dei mesi successivi
- **Aminia** del volto
- **Coloboma** corio retinico e nervo ottico di destra
- Visita oculistica: **strabismo** associato a deficit dei movimenti oculari laterali



# Sindrome di Moebius

## Perché il Pediatra può sospettarla

La SM può essere sospettata di fronte a un neonato che presenti difficoltà alla suzione, associata a scialorrea e strabismo. Successivamente, il quadro clinico è dominato dall'amimia facciale, dall'incapacità di sorridere, di ammiccare e muovere lateralmente gli occhi. Possono associarsi deformità della lingua, palatoschisi, anomalie dei denti e della mandibola e anomalie degli arti, solo raramente ritardo psicomotorio.





**Displasia  
Cleidocranica**

# Displasia Cleido-cranica

- ipoplasia o aplasia delle clavicole
- persistenza dell'apertura delle fontanelle e delle suture craniche
- anomalie multiple dei denti.

E' causata dalle mutazioni del gene **RUNX2 (6p21)**

# Emily

- Primogenita
- Anamnesi familiare: negativa per patologie di rilevanza genetica. Genitori non consanguinei
- Gravidanza: decorso regolare, ecografie nella norma per morfologia e crescita fetale
- Parto eutocico alla 38° s.g. PN kg 3,980, LN cm 51, CC cm 35 APGAR 8/8 Decorso neonatale: riscontro di **atresia anale**
- Accrescimento staturo-ponderale regolare ai limiti inferiori
- Ipotonia, grave ritardo globale
- Assenza di ulteriori malformazioni maggiori

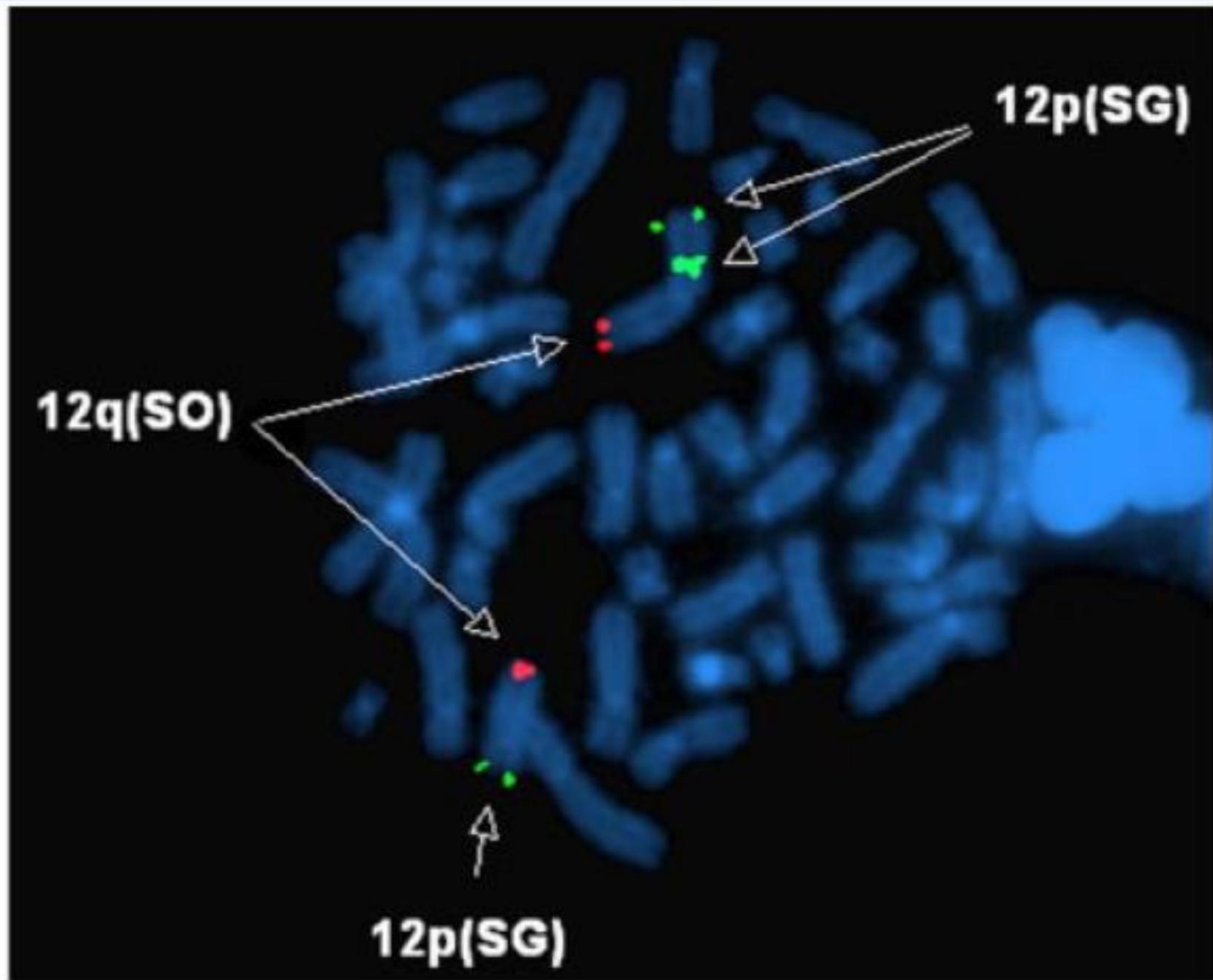


# S. di Pallister Killian



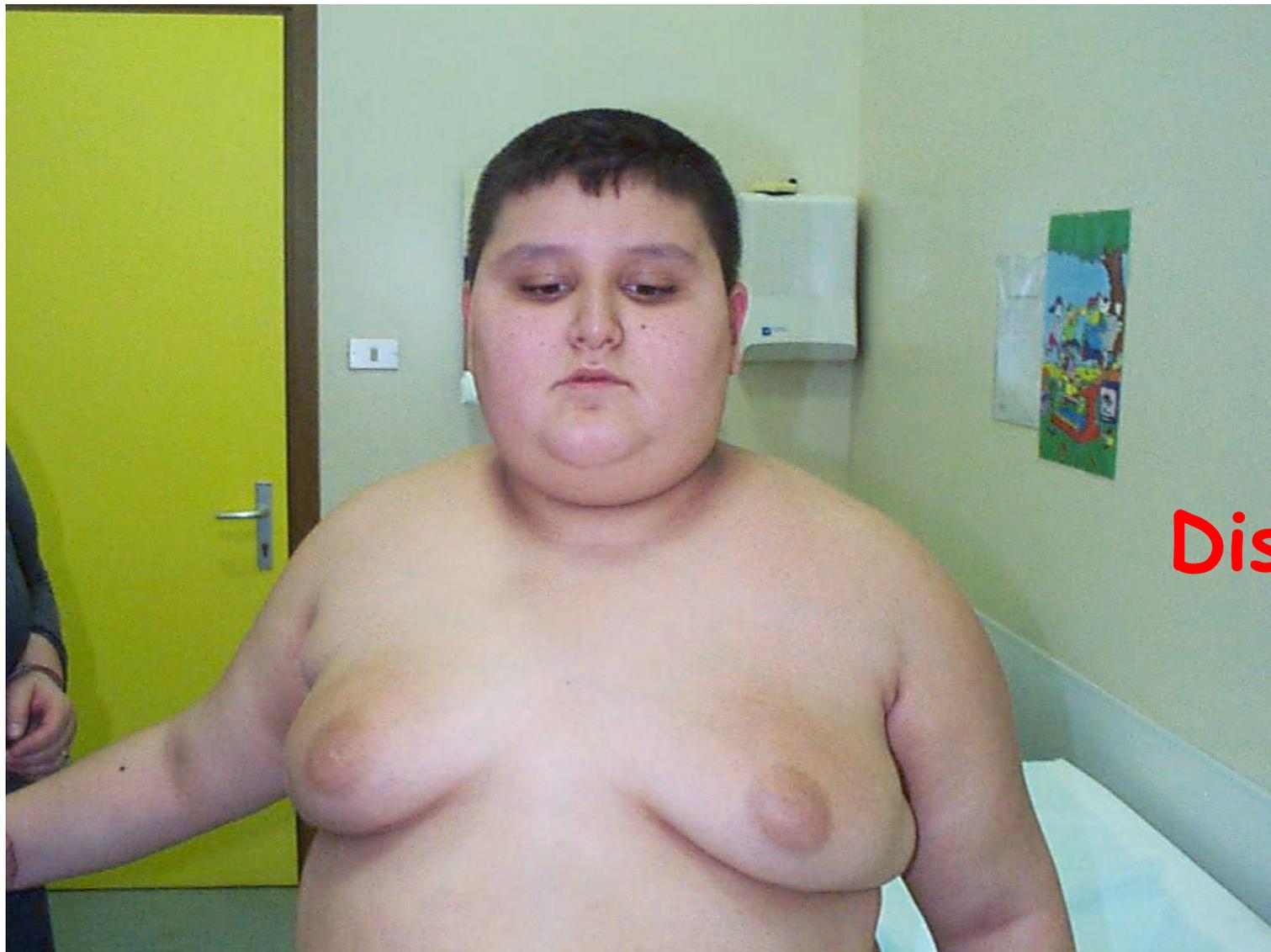


12





**Mosaicismo cromosomico**



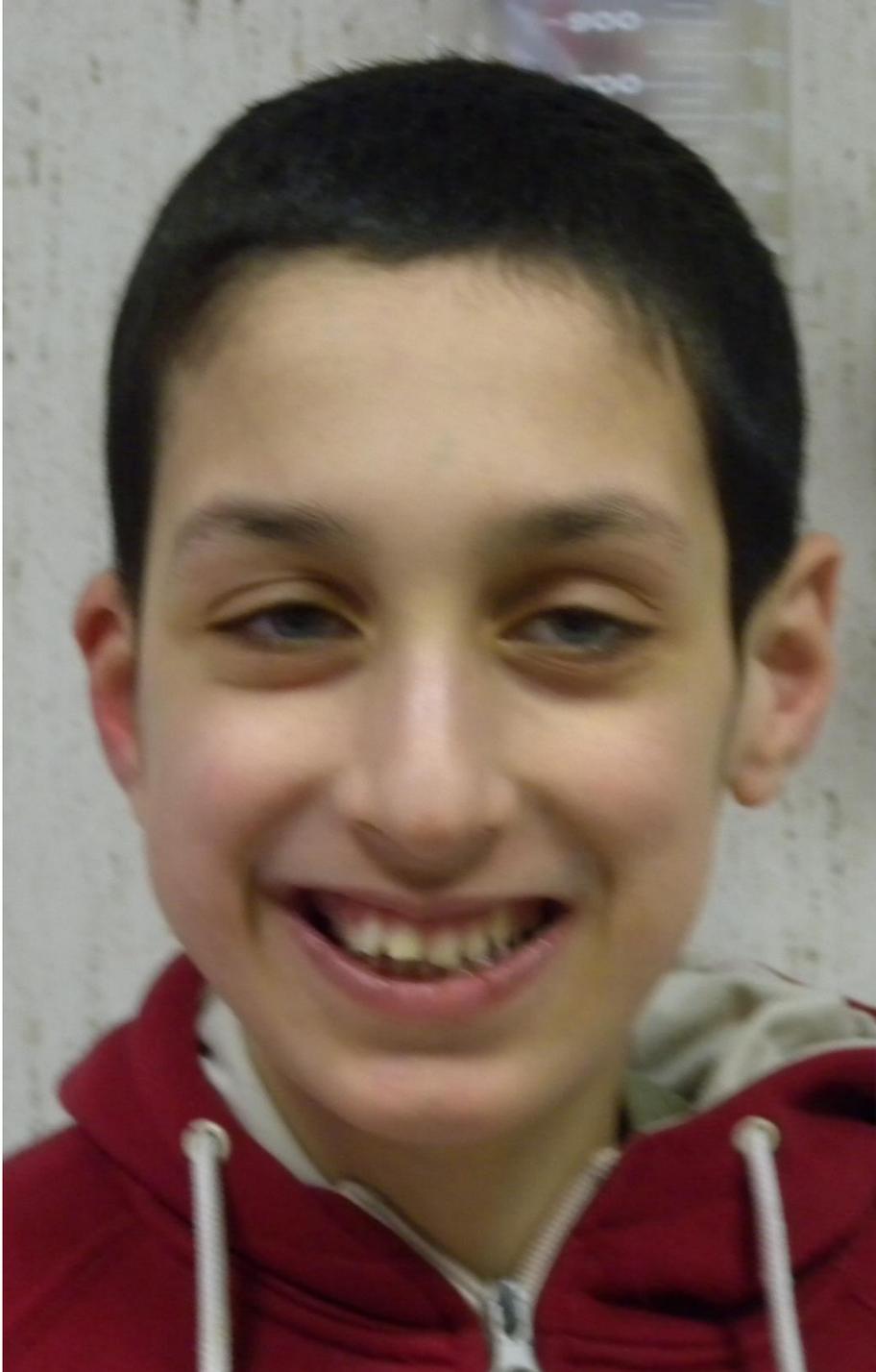
**Obesità**  
**+**  
**Disabilità intellettiva**

	S. di Cohen	S. di Bardet-biedl	S. di Alström
Dismorfismi	+	-	-
Polidattilia	No	Sì	No
Ritardo psicomotorio	Sì	Sì (ritardo del linguaggio)	Ritardo motorio Ritardo cognitivo raro
Retinopatia	Tardiva (dopo i 5 aa)	Tardiva (8-10 aa)	Precoce (1° anno)
Obesità	Truncale(adolescenti)	Generalizzata (1-2 aa)	Truncale (1° anno)
Nefropatia	No	Sì	Sì
Ipogonadismo	Sì	Sì	Sì
Ipoacusia	No	No	Sì

# Sesso maschile

- Secondogenito, una sorella maggiore affetta da lieve ritardo
- Anamnesi familiare: madre con sviluppo borderline.  
Genitori non consanguinei
- Gravidanza: decorso regolare, ecografie nella norma per morfologia e crescita fetale

- Parto eutocico alla 40° s.g. PN kg 3,200, LN cm 49, CC cm 34 APGAR 10/10 Decorso neonatale regolare
- Accrescimento ponderale al 25-50% staturale al 75-90% CC 25-50%
- Sviluppo PM: ritardo di grado moderato
- Prolasso mitralico in follow-up clinico
- Assenza di ulteriori malformazioni maggiori associate



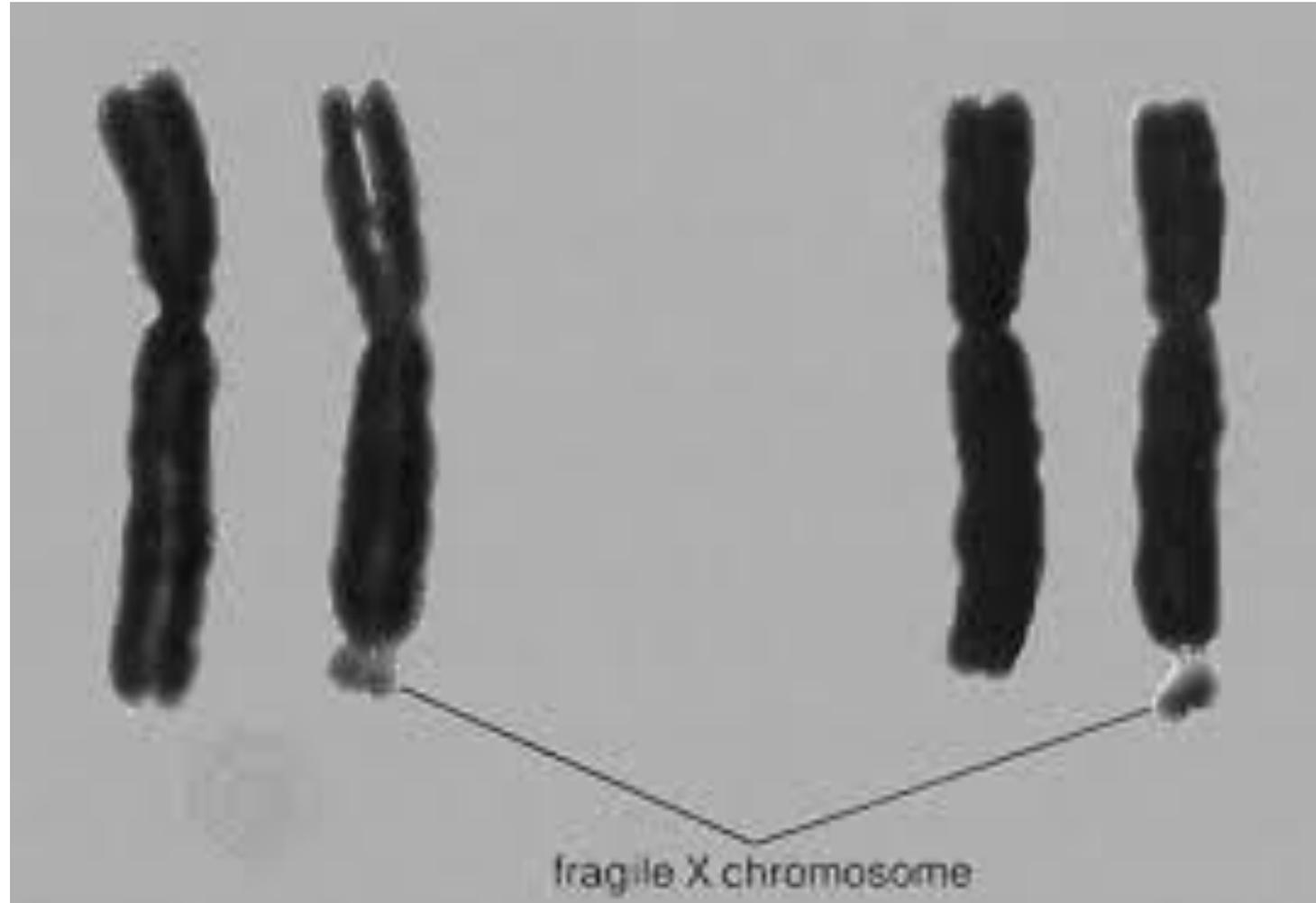
# Sesso femminile

- Primogenita, un fratello minore affetto da ritardo di sviluppo
- Anamnesi familiare: madre con sviluppo borderline.  
Genitori non consanguinei
- Gravidanza: decorso regolare, ecografie nella norma per morfologia e crescita fetale

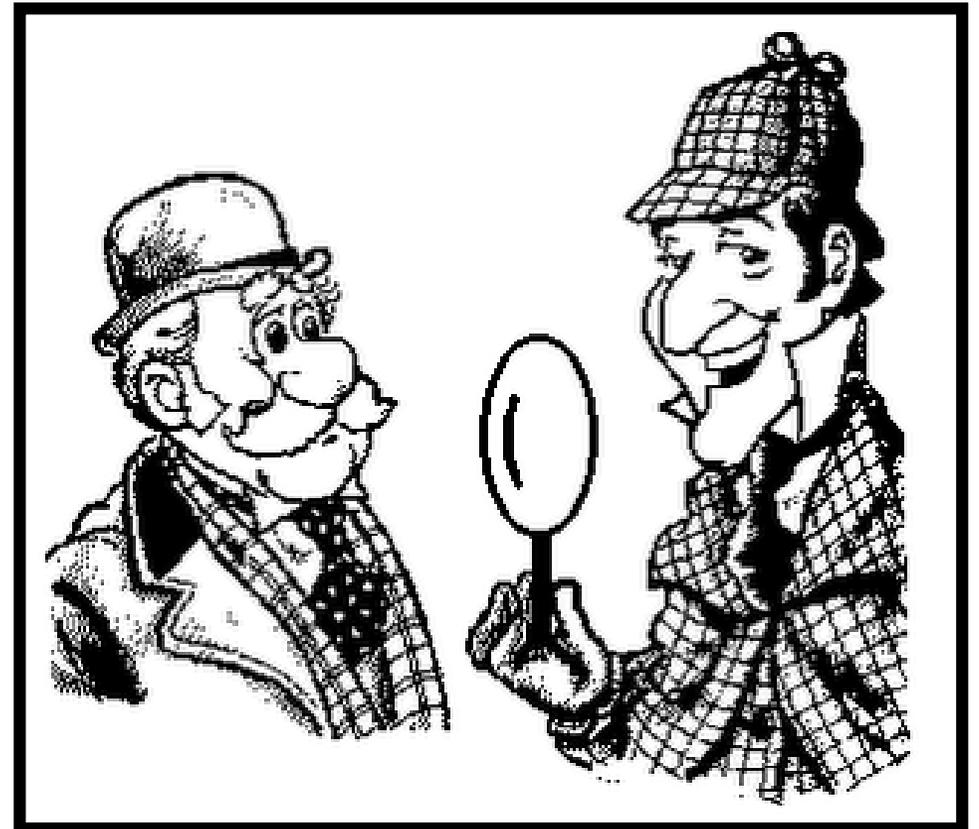
- Parto eutocico alla 40° s.g. PN kg 3,000, LN cm 50 CC cm 34 APGAR 10/10 Decorso neonatale regolare
- Accrescimento ponderale al 25% staturale al 75% CC 75-90%
- Sviluppo PM: ritardo di grado lieve
- Assenza di malformazioni maggiori associate



# Una sindrome "senza faccia"



**Non sempre tutto è facile:  
variabilità di espressione clinica  
delle sindromi più comuni**



# Non sempre tutto è facile: multiethnicità



# I cambiamenti della genetica

- ~~Cariotipo~~
- ~~FISH~~
- ~~Telomeri~~
- ~~Un gene una malattia~~
- ~~Analisi mutazionale di singolo gene~~
- ~~Analisi di linkage~~

- Array CGH
- Eterogeneità genetica
- Detection rate dei test genetici
- Pannelli genomici
- Exome sequencing
- Genome sequencing

# Gli «scherzi» della genetica

- Una condizione => tanti diversi possibili «geni malattia»
- Un gene => tante «diverse condizioni»

---

## Diagnosis

Schaefer and Bodensteiner<sup>11</sup> wrote that a specific diagnosis is that which “can be translated into useful clinical information for the family, including providing information about prognosis, recurrence risks, and preferred modes of available therapy.” For ex-



Grazie per  
l'attenzione.  
Il dr Angelo aspetta  
le vostre domande !!