

Il pediatra di famiglia ed il bambino con sindrome malformativa

LUIGI MEMO

Ospedale San Bortolo
Vicenza



Perché ne parliamo (1)

Copyrighted Material

1 Recognizable Patterns of Malformation

A Chromosomal Abnormality Syndromes

DOWN SYNDROME (TRISOMY 21 SYNDROME)

Hypotonia, Flat Faces, Slanted Palpebral Fissures, Small Ears

Down's report of 1868 on the ethnic classification of idiots stated that a "large number of congenital idiots are typical Mongols," and he set forth the clinical description of the Down syndrome. The textbook by Penrose and Smith provides an overall appraisal of this disorder that has an incidence of 1 in 600 newborns, making it the most common pattern of malformation in man.

ABNORMALITIES

General. Hypotonia with tendency to keep mouth open and protrude the tongue; distended neck; hyperflexibility of joints; relatively small stature with awkward gait; increased weight in adolescence.

Cranial Nerve System. Mental deficiency.

Craniofacial. Brachycephaly with relatively flat occiput and tendency toward proclinal protruded hair whorl; mild microcephaly with up-slanting palpebral fissures; thin eyebrows with low ciliary of frontalis; hypoplasia or aplasia of frontal sinuses; short hard palate; small nose with low nasal bridge and tendency to have more epicanthic folds.

Eyes. Squinting of one (strabismic) eye; with peripheral hypoplasia of iris; less lens opacity by slit lamp examination (59%); refractive error; mostly myopia (59%); strabismus (55%); strabismus (45%); blocked tear duct (32%); acquired cataracts in adults (30% to 60%).

Ears. Small overhanging of eyelid over upper eyelid; sometimes prominent, small or absent earlobes; hearing loss (66%) of conductive, mixed, or sensorineural type; fluid accumulation in middle ear (60% to 80%).

Respiration. Hypoplasia, irregular placement, lower apex than usual. Periodontal disease.

Neck. Appears short.

Hands. Relatively short metacarpals and phalanges; 5th finger hypoplasia of midphalanx of 5th finger (60%); with clinodactyly (50%); a single crease (85%) or both, sometimes crease (45%); distal position of palmar axial tendons (31%); ulnar loop deep radial ridge pattern on all digits (55%).

Feet. Wide gap between first and second toes; plantar crease between first and second toes; open field dorsal ridge pattern in hallux area of sole (50%).

Pharynx. Hypoplasia with outward lateral flare of flaps wings and shallow acanthoid angle.

Cardiac. Anomaly in approximately 40%; endocardial cushion defect; ventricular septal defect; patent ductus arteriosus; aortic valve defect; and abnormal subaortic artery in decreasing order of frequency; mitral valve prolapse with or without tricuspid valve prolapse and aortic regurgitation by 20 years of age; risk for septation occurs after 18 years of age.

Misc. Loose folds in posterior neck (infancy); cutis marmorata, especially in extremities (43%); hyperkeratotic skin with lines (37%);

Copyrighted Material

8.A Chromosomal Abnormality Syndromes

infections in the perigenital area, buttocks, and thighs that begin in follicular pustules in 30% to 60% of adolescents.

Hair. Fine, soft, and often sparse; straight pubic hair at adolescence.

Genitalia. Relatively small penis and decreased testicular volume; primary gonadal deficiency is common, in progressive form both in adolescence, and is definitely present in adults; although fertility has rarely been reported in females, no male has reproduced.

OCCASIONAL ABNORMALITIES. Lesions (less than 9%)

including: congenital contracture (3%); low placement of ears; webbed neck; two milk teeth in mandible on same side; funnel or pigeon breast; tracheal stenosis with hoarse voice and malabsorbed absorption of tracheal pure secretions; gastrointestinal tract anomalies (17%) including tracheoesophageal fistula; duodenal atresia; megacolon; pyloric stenosis; annular pancreas; Hirschsprung disease; and imperforate anus. Incomplete fusion of vertebral arches of lower spine (37%); only 11 (the atlantoaxial instability (12%), posterior occipital-lateral hypoplasia (8.5%), abnormal calcaral process (6%), hypoplastic posterior arch (26%), hip abnormality (8%) including dysplasia, dislocation, avascular necrosis, or slipped capital femoral epiphysis; syndactyly of second and third toes; prone belly anomaly. The incidence of leukemia is approximately 1% to 5%, close to 1%.

Thyroid disorders are more common, including atrophic, simple goiter, and hyperthyroidism. Fatal perinatal liver disease has been reported.

PRINCIPAL FEATURES IN THE NEONATE. The diagnosis can generally be made shortly after birth, and therefore, the following ten features of Down syndrome in the neonate are presented as set forth by Hall, who is found at least four of these abnormalities in all of 28 neonates with Down syndrome and six or more in 80% of them.

Hypotonia 80%
Poor Moro reflex 85%
Hyperflexibility of joints 80%
Excess skin on back of neck 80%
Flat facial profile 90%
Slanted palpebral fissures 80%
Anomalous auricles 60%
Dysplasia of pelvis 70%

Dysplasia of midphalanx of 5th finger 60%
Single crease 85%

NATURAL HISTORY. Muscle tone tends to improve with age, whereas the rate of developmental progress slows with age. For example, 23% of a group of Down syndrome children under 3 years had a developmental quotient above 50, whereas none of these in the 3- to 9-year group had intelligence quotients above 50. Though the IQ range is generally said to be 25 to 50 with an occasional individual above 50, the mean IQ for older patients is 24. Fortunately, social performance is usually beyond that expected for mental age, averaging 3½ years above mental age for the older individuals. Generally "good babies" and happy children, individuals with Down syndrome tend toward amiability, are friendly, have a good sense of rhythm, and enjoy music. Misbehavior and obstinacy may also be characteristic, and 13% have serious emotional problems. Coordination is often poor, and the voice tends to be hoarse. Early developmental enrichment programs for Down syndrome children have resulted in improved rate of progress during the first 4 to 5 years of life. Whether such training programs will appreciably alter the ultimate level of performance remains to be determined.

Sleep-related apnea always obstructs occurs in approximately one third of cases.

Growth is relatively slow, and during the first 8 years, growth is less complete than normal. Because thyroid dysfunction is common and can be easily missed, periodic thyroid function studies should be performed.

The median age at death increased from 25 years in 1983 to 34 years in 1997. The major cause for early mortality is congenital heart defects. Mortality from respiratory disease, mainly pneumonia, as well as other infectious diseases is much higher than in the general population. Although leukemia has frequently appeared on death certificates of affected individuals, other neoplasms were listed less than one tenth as often as expected. Low-grade problems that occur frequently are chronic rhinitis, conjunctivitis, and periodontal disease, none of which are easy to "cure." Immunologic dysfunction including both T-cell and B-cell dysregulation, has been demonstrated, as has the

• Fino a non molti anni fa l'abbinare i termini **terapia e sindromi genetiche sarebbe stato considerato un ossimoro.**

• La letteratura medica, per quanto riguarda le sindromi genetiche, era per la maggior parte descrittiva e accentrata principalmente sulla diagnosi.

• Il ruolo principale del pediatra consisteva nel diagnosticare queste condizioni quanto prima possibile ed il trattamento era, per così dire, essenzialmente **sintomatico.**

(Epstein CJ, 2005)

Perché ne parliamo (2)

Ma di recente molto è cambiato per quanto riguarda le sindromi genetiche, grazie anche al cambiamento del modo di vedere da parte della Società.

Ora è generalmente accettato che le persone con sindromi genetiche, associate o meno a ritardo mentale, debbano, se possibile, essere trattate.

(Epstein CJ, 2005)

Perché ne parliamo (3)

- Il pediatra dovrebbe mirare a fornire da una parte la **migliore assistenza possibile** all'individuo affetto...
- ... dall'altra dare a quel paziente la possibilità di **raggiungere il suo pieno potenziale**, di **beneficiare di tutte le terapie a disposizione** e che gli venga **evitata**, nei limiti del possibile, **una complicazione prevenibile...**
- ... mettere in condizione i genitori di capire **cosa accadrà a loro figlio nel tempo** per poter pianificare

(Hall JG, 2005)

Perché ne parliamo ?

- Un **difetto congenito** è presente nel **2-4% dei nati vivi**
- Circa **4 bambini ogni 1000** presentano una **sindrome malformativa**
- I **difetti congeniti** sono responsabili di morbosità e mortalità nel periodo neonatale e rappresentano in Italia **la 3^a causa di ospedalizzazione < 4 a.**

Quanti sono ?

Italia,
10 ml

1 su 250

40.000

Bambini – Adolescenti



Totale in lista

30 800

1 su 325

	Incidenza (1)	Stima 0-18 anni
Acondroplasia	1 : 25.000	400
Angelman	1:16.000	600
Beckwith-Wiedemann	1:13.700	700
Down	1 : 600 -1.000	7.000
Del 22	1 : 2.000	5.000
FRA-X	1 : 5.000	2.000
Marfan	1 : 6.000	1.600
NF1	1 : 3.500	2.800
Noonan	1 : 2.000	5.000
OAV	1 : 5.600	1.300
Prader Willi	1 : 12.500	800
Stickler	1 : 10.000	1.000
Turner	1 : 5.000	2.000
Williams	1 : 15.000	600

In che contesti il PdF incontra il bambino sindromico

- Quando accoglie tra i suoi assistiti un:
 - *neonato dimesso dalla neonatologia con una specifica diagnosi*
 - *neonato dimesso dalla neonatologia con una diagnosi probabile, ma non ancora confermata dai test genetici*
 - *neonato dimesso senza diagnosi, ma con il sospetto di sindrome malformativa perché presenta malformazione/i maggiori e/o dismorfismi facciali*
 - *bambino inizialmente «normale», che inizia a presentare un ritardo dello sviluppo psicomotorio od un problema di accrescimento, magari in presenza di dismorfismi che fino a quel momento erano stati sottostimati...*

Neonato dimesso con una specifica diagnosi

- **verifica della comprensione corretta delle informazioni ricevute dalla famiglia** da parte del Centro Ospedaliero
- **acquisire le maggiori informazioni possibili su quella specifica condizione:**
 - ❑ variabilità del quadro clinico
 - ❑ possibili complicanze mediche

Internet: Orphanet

Orphanet - Windows Internet Explorer

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

Orphanet

Lingue: FR | EN | ES | DE | **IT** | PT | NL

orphanet

Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani

Inserm  

*Le malattie rare sono **rare**, ma le persone affette sono **tante***

Homepage
Informazioni su Orphanet
Aiuto
Contatti



I nostri servizi

- Elenco, classificazione ed enciclopedia delle malattie rare e i relativi geni-malattia
- Ricerca per segno clinico
- Linee-guida di emergenza
- Farmaci orfani
- Laboratori diagnostici per le malattie rare
- Centri specializzati
- Progetti di ricerca in corso, sperimentazioni, biobanche
- Associazioni dei pazienti
- Professionisti e istituti
- Newsletter
- Quaderni di Orphanet

Newsletter

- Ultima newsletter
- Precedenti newsletter
- Registrazione per ricevere la newsletter

Altri documenti

- Council Recommendation on an action in the field of rare diseases
- State of Art of rare diseases

Altri siti web per le malattie rare

- Malattie rare - Commissione europea
- EUCERD
- European Medicines Agency
- IRDIRC
- Office of rare diseases research (US)

Eventi [Vedi tutto](#)

- MAR 5** 2nd International Congress on Research of Rare Diseases - RE(AC)T2014
5-8 March 2014, Bâle, Switzerland
- MAY** ECRD 2014 : The European Conference on

Quaderni di Orphanet

- Elenco delle malattie rare
- Prevalenza delle malattie rare
- Registri delle malattie rare in Europa
- Elenchi dei Farmaci Orfani
- Relazioni sulle attività di Orphanet
- Questionari di gradimento

Interagire con Orphanet

- Registrare la propria attività
- Sponsorizzare Orphanet

Scaricare i dati di Orphanet

- Orphadata

Orphanet nei paesi partner

Armenia	Finlandia	Lussemburgo	Slovacchia
Australia	Francia	Marocco	Slovenia

Internet: Orphanet

Internet: Orphanet

I nostri servizi

Inserire la parola chiave

OK

Elenco, classificazione ed enciclopedia delle malattie rare e i relativi geni-malattia

Ricerca per segno clinico

Linee-guida di emergenza

Farmaci orfani

Laboratori diagnostici per le malattie rare

Centri specializzati

Progetti di ricerca in corso, sperimentazioni, biobanche

Associazioni dei pazienti

Professionisti e istituti

Newsletter

Quaderni di Orphanet

Internet: Pub Med

GeneReviews® - NCBI Bookshelf - Windows Internet Explorer

Achondroplasia - GeneReviews® - NCBI Bookshelf - Windows Internet Explorer

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

★ Preferiti Web Slice Gallery

Achondroplasia - GeneReviews® - NCBI Bookshelf

Home RSS Print Pagina Sicurezza Strumenti



GeneReviews® [Internet].

[Show details](#)

GeneReviews by Title

[GeneReviews Advanced Search](#)

Achondroplasia

Richard M Pauli, MD, PhD
Department of Pediatrics
University of Wisconsin – Madison
Madison, Wisconsin
pauli@waisman.wisc.edu

Initial Posting: October 12, 1998; Last Update: February 16, 2012.

Summary Go to:

Disease characteristics. Achondroplasia is the most common process resulting in disproportionate small stature. Affected individuals have short arms and legs, a large head, and characteristic facial features with frontal bossing and midface retrusion (formerly known as midface hypoplasia). In infancy, hypotonia is typical, and acquisition of developmental motor milestones is often both aberrant in pattern and delayed. Intelligence and life span are usually near normal, although craniocervical junction compression increases the risk of death in infancy.

Diagnosis/testing. Achondroplasia can be diagnosed by characteristic clinical and radiographic findings in most [affected](#) individuals. In individuals in whom there is diagnostic uncertainty or atypical findings, [molecular genetic testing](#) can be used to detect a [mutation](#) in *FGFR3*, the only [gene](#) known to be associated with achondroplasia. Such testing detects mutations in 99% of affected individuals.

Management. *Treatment of manifestations:* Ventriculoperitoneal shunt may be required for increased intracranial pressure; suboccipital decompression as indicated for signs and symptoms of craniocervical junction compression; adenotonsillectomy, positive airway pressure, and, rarely, tracheostomy to correct obstructive sleep apnea; aggressive management of middle-ear dysfunction; evaluation by an orthopedist if progressive bowing of the legs arises; surgery to correct spinal stenosis in symptomatic adults; and educational support in socialization and school adjustment.

Surveillance: Monitor height, weight, and head circumference in childhood using growth curves standardized for achondroplasia; evaluation of developmental milestones throughout infancy and childhood; baseline CT scan of the brain in infancy; monitor for signs and symptoms of sleep apnea; monitor for middle ear problems or evidence of hearing loss in childhood; clinical assessment for kyphosis and bowed legs, with radiographic evaluation and referral to an orthopedist, if

PubReader format:
click here to try

Views

- PubReader
- Print View
- Cite this Page
- Disable Glossary Links

In this GeneReview

- Summary
- Diagnosis
- Clinical Description
- Differential Diagnosis
- Management
- Genetic Counseling
- Resources
- Molecular Genetics
- References
- Chapter Notes

GeneReviews Links

- GeneReviews Advanced Search
- Illustrated Glossary
- Author List
- New in GeneReviews
- For Prospective Authors
- GeneReviews Personnel
- How to Link to GeneReviews
- Contact Us

Internet: Pub Med

Sort by: Relevance Date updated

Advanced Search: OMIM, Clinical Synopses, OMIM Gene Map | Search History: View, Clear | Toggle: search terms highlighted

#100800

ICD+

Table of Contents for #100800

ACHONDROPLASIA; ACH

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Pheno map key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
4p16.3	Achondroplasia	100800	3	FGFR3	134934

[Clinical Synopsis](#)

TEXT

A number sign (#) is used with this entry because **achondroplasia** (ACH) is caused by heterozygous mutation in the fibroblast growth factor receptor-3 gene (FGFR3; [134934](#)) on chromosome 4p16.3.

Description

Achondroplasia is the most frequent form of short-limb dwarfism. Affected individuals exhibit short stature caused by rhizomelic shortening of the limbs, characteristic facies with frontal bossing and midface hypoplasia, exaggerated lumbar lordosis, limitation of elbow extension, genu varum, and trident hand.

Clinical Features

Whereas many conditions that cause short stature have inappropriately been called **achondroplasia** in the past, the phenotype of this osteochondrodysplasia is so distinctive and so easily identified clinically and radiologically at birth that confusion should not occur. It is characterized by a long, narrow trunk, short extremities, particularly in the proximal (rhizomelic) segments, a large head with frontal bossing, hypoplasia of the midface and a trident configuration of the hands. Hyperextensibility of most joints, especially the

- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Text
 - Description
 - Clinical Features
 - Inheritance
 - Mapping
 - Molecular Genetics
 - Diagnosis
 - Clinical Management
 - Population Genetics
 - History
- Clinical Synopsis
- See Also
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

External Links for Entry:

- Clinical Resources
- Animal Models
- Cellular Pathways

[Centers for Mendelian Genomics](#)



**Associazione
Nazionale
di Volontariato
Cornelia
de Lange**



... per la tutela delle persone affette da sindrome di Cornelia De Lange...

ITA ENG

AREA RISERVATA

Nuovo utente

Username:

Password:



Associazione Italiana

- Focus
- Chi Siamo
- Comitato Scientifico
- Lo Statuto
- Le Attività
- Obiettivi Pratici Futuri
- Federazione Internazionale
- Come Aiutarci
- Contatti

La Sindrome di CDL

- Cos'è una sindrome malformativa
- La Sindrome di Cornelia De Lange (CDLS)
- Indirizzi Utili
- Protocollo Clinico
- Curve di Crescita
- Tabella per lo sviluppo psicomotorio
- F.A.Q.
- Link Consigliati

Informazioni e News

- **IL GIORNALINO**
 - » Specia **Informazioni e news**
 - » Numeri Arretrati
- **ARCHIVIO NEWS**
- **SUGGERIMENTI UTILI**
- **Info sulla CAA:
Comunicazione
Aumentativa Alternativa**

IN EVIDENZA

Un giorno raro per persone molto speciali
Il 29 febbraio anche la nostra associazione sarà presente in 11 piazze italiane.

Un giorno raro per persone molto speciali

Hai un bimbo affetto dalla sindrome di Cornelia de Lange ?

- Contatta l'Associazione Cornelia de Lange
- Iscriviti all'associazione Cornelia de Lange

Neonato dimesso con una specifica diagnosi

- verifica dell'evoluzione del **processo di accettazione da parte della famiglia**
- verifica dell'efficacia della **“rete” socio-assistenziale** (riabilitazione, esenzioni, ecc...)
- **attento monitoraggio pediatrico generale:**
 - ❑ valutazioni periodiche dell'accrescimento staturponderale
 - ❑ valutazione ponderata dell'alimentazione
 - ❑ vaccinazioni
- **interazione** attiva con il **Centro di III livello** al fine di impostare un **adeguato follow-up**

Follow-up in Genetica Clinica

Processo attraverso il quale viene valutata nel tempo l'evoluzione delle caratteristiche cliniche di un paziente e l'eventuale insorgenza di complicanze mediche generiche e specifiche attraverso controlli ambulatoriali, associati o meno all'esecuzione di visite specialistiche, accertamenti ematochimici e/o strumentali

(J Hall, 1988)

Cosa rappresenta l'attività di follow-up?

Momento di **bilancio**
periodico della “salute
globale” del sistema
bambino / famiglia

-in equilibrio costante tra
rarietà/specificità delle
problematiche e le **esigenze**
di normalità da parte
dei genitori

-in **ascolto** delle esigenze
“mediche e non” emergenti

I diversi ruoli dell'attività di follow-up in Genetica Clinica

Diagnosi
Diagnostico
Clinica
e/o Genetica

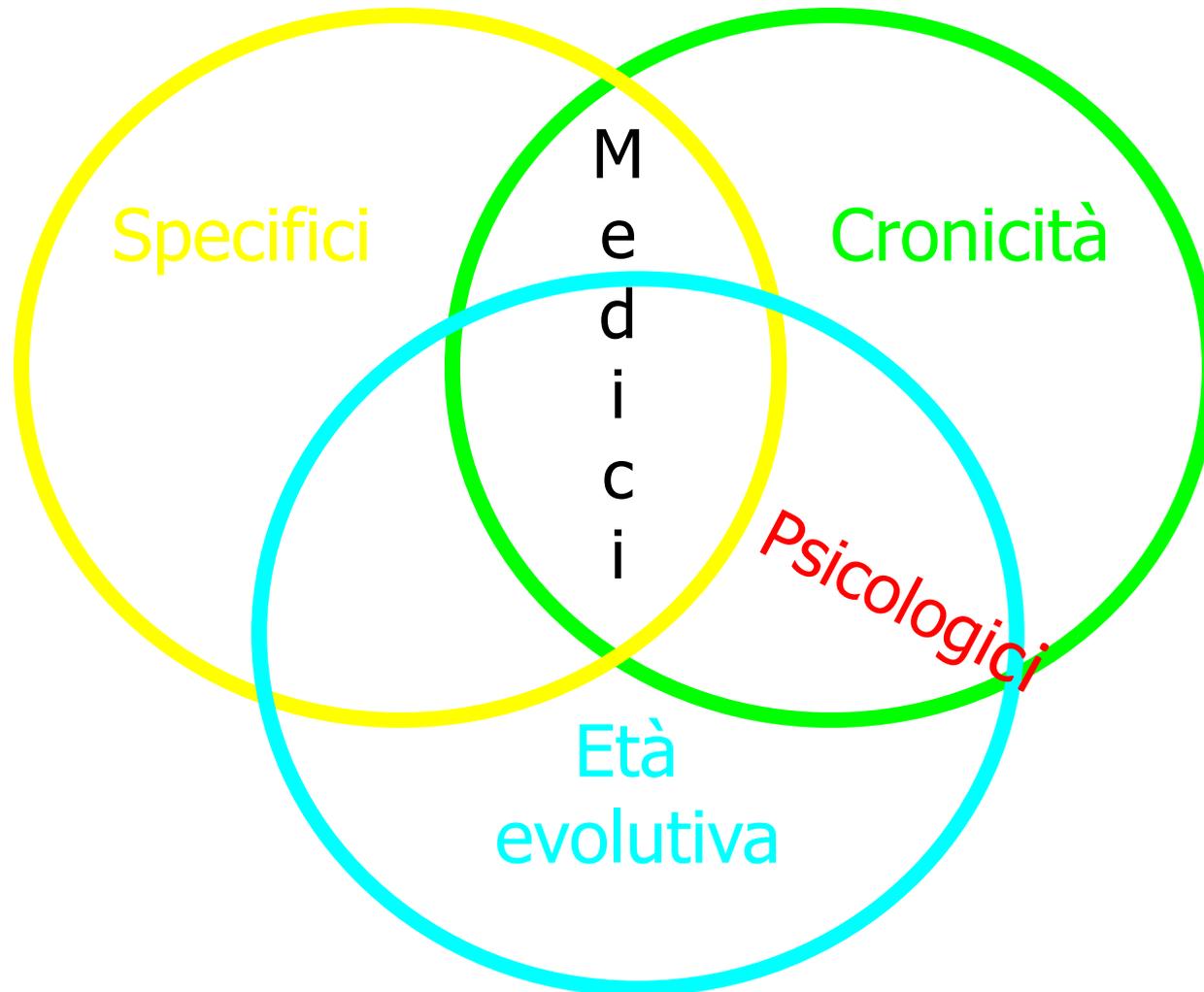
Assistenziale
conseguente
medica e funzionale

Area di incertezza
Ricerca
diagnostica ed evolutiva

Follow-up: significato assistenziale

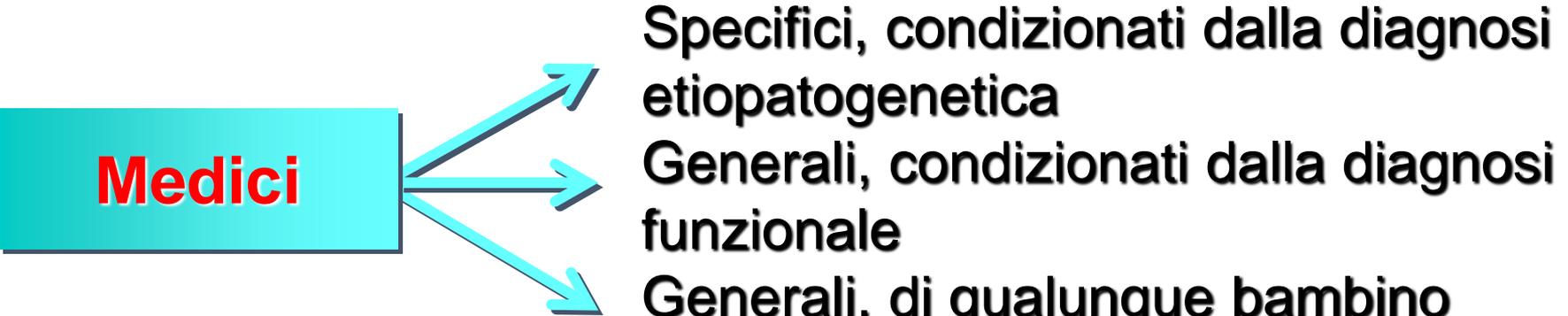
- Un' importante ricaduta pratica del porre una diagnosi specifica certa è rappresentata dalla possibilità di conoscere in modo preciso la **storia naturale della patologia**.
- Sarà quindi possibile sapere a priori **quali complicanze** mediche potranno essere sviluppate dal paziente **e in che periodo della vita**

Quali i principali bisogni del bambino con sindrome malformativa



Principali bisogni del bambino con sindrome malformativa

Medici



```
graph LR; Medici[Medici] --> Specifici[Specifici, condizionati dalla diagnosi etiopatogenetica]; Medici --> GeneraliFunzionali[Generali, condizionati dalla diagnosi funzionale]; Medici --> GeneraliUniversali[Generali, di qualunque bambino];
```

Specifici, condizionati dalla diagnosi etiopatogenetica

Generali, condizionati dalla diagnosi funzionale

Generali, di qualunque bambino

Principali bisogni del bambino con sindrome malformativa

Medici

Specifici, condizionati dalla diagnosi etiopatogenetica

Generali, condizionati dalla diagnosi funzionale

Generali, di qualunque bambino

Psicologici

Generali, accettazione della malattia

Specifici per la natura “congenita e “genetica”

Principali bisogni del bambino con sindrome malformativa

Medici

Specifici, condizionati dalla diagnosi etiopatogenetica

Generali, condizionati dalla diagnosi funzionale

Generali, di qualunque bambino

Psicologici

Generali, accettazione della malattia

Specifici per la natura “congenita e “genetica”

Non medici

Condizionati dalla diagnosi funzionale, simili a quelli di altre patologie croniche

L'assistenza pediatrica nel bambino con s.malformativa

- **Problematiche pediatriche gestionali di base** (es: bilanci di salute)
- **Problematiche sindromi specifiche**
- **L'urgenza** (eventuale accesso al pronto soccorso)
- **Problematiche pediatriche trasversali ai bambini con patologia complessa (pediatria della disabilità)**

L'assistenza pediatrica nel bambino con s.malformativa

Bilanci di salute:dati auxologici

Ogni paziente deve essere confrontato con la sua **vera normalità**:

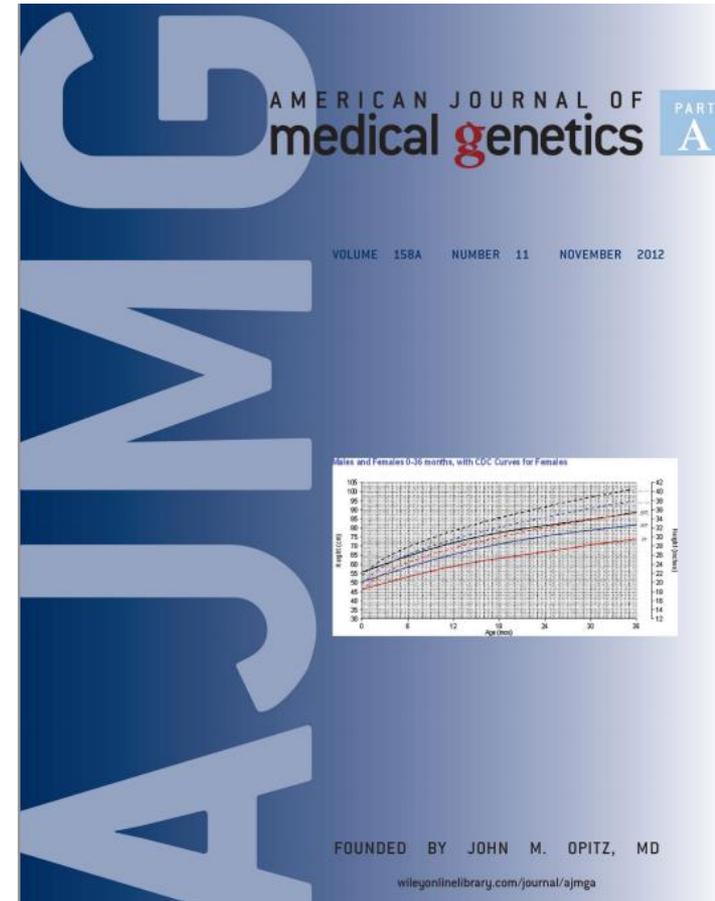
le persone con Sindrome

Malformativa non sono solo

DIVERSAMENTE ABILI, ma possono essere anche **DIVERSAMENTE ALTE e DIVERSAMENTE PESANTI**

S. Malformative per le quali esistono specifiche curve di crescita

- ✓ S di Down
- ✓ S. di Williams
- ✓ Acondroplasia (CC !!)
- ✓ S. di Noonan
- ✓ S. di Turner
- ✓ S. Di Wolf
- ✓



Box 4.

Antropometria alternativa per bambini che non possono stare in piedi.

Peso	Peso del genitore con figlio in braccio sottratto del peso del genitore
	Bilancia con sedia o letto
Altezza	Misura delle braccia allungate (Span)*
	Misura del braccio (acromion-olecrano)*
	Misura della gamba (bordo del malleolo mediale-piatto tibiale interno)*
	Misura del segmento superiore* Misura derivata dalla lunghezza della tibia: L della tibia dalla testa fino al malleolo mediale x 3,28+30,8 cm = statura ideale**

* Handbook of Antropometry, Hall et al., edition 2009.

** Feinberg et al., Pediatr Clin N Am 2008;55:1343-58.

Complicanze mediche nei b. con s. malformativa:

- **problematiche cliniche per
le quali il pz con sindrome è
a rischio aumentato**
- **non problemi medici
certamente presenti ! !**

CORRELAZIONI TRA ALCUNE SINDROMI MALFORMATIVE E SPECIFICHE COMPLICANZE MEDICHE

Sindromi malformative	Specifiche complicanze mediche
sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams	Celiachia
sindrome di Beckwith Wiedemann	Neoplasia addominale (nefroblastoma, epatoblastoma, neuroblastoma)
Acondroplasia, sindrome di Down, mucopolisaccaridosi	Instabilità atlanto-occipitale
sindrome di Marfan, sindrome di Noonan, sindrome di Angelmann, sindrome di Williams	Scoliosi
sindrome di Wolf, sindrome di Angelmann, NF1, sindrome di Rett, X fragile, sindrome di Kabuki	Epilessia
sindrome di Williams, NF 1	Ipertensione arteriosa
sindrome di Cornelia de Lange, sindrome di Wolf	Reflusso gastro-esofageo
sindrome di Noonan	Coagulopatia

Sindromi per le quali esistono linee guida assistenziali specifiche

Acondroplasia

1995, 95:443-451

Down

2001, 107:442-449

Marfan

1996, 98:978-982

Neurofibromatosi 1

1995, 96:368-372

Turner

1995, 96:1166-1173

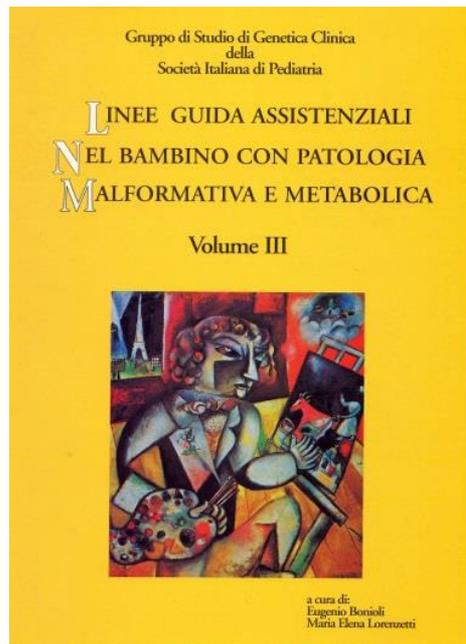
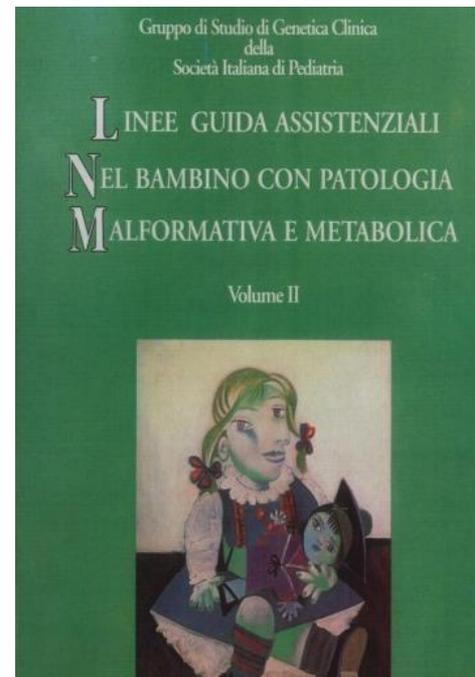
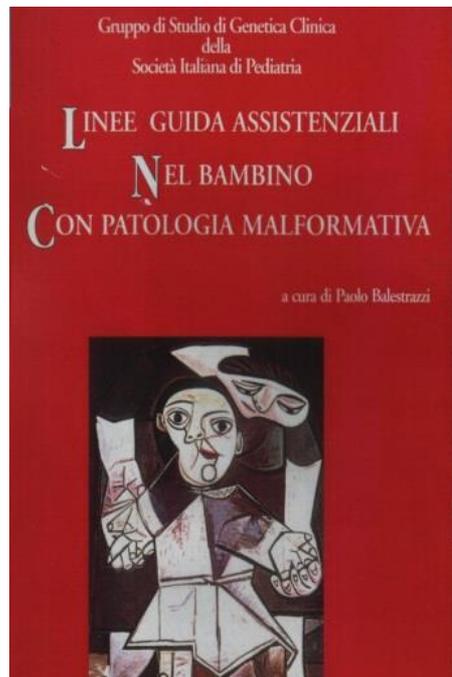
Williams

2001, 107:1192-1204

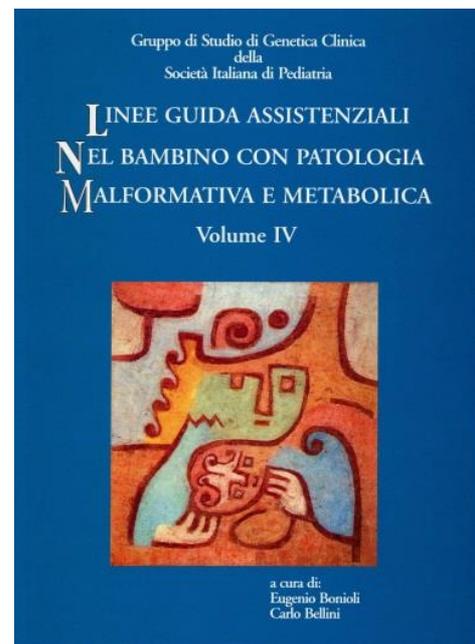
X-fragile

1996, 98:297-300



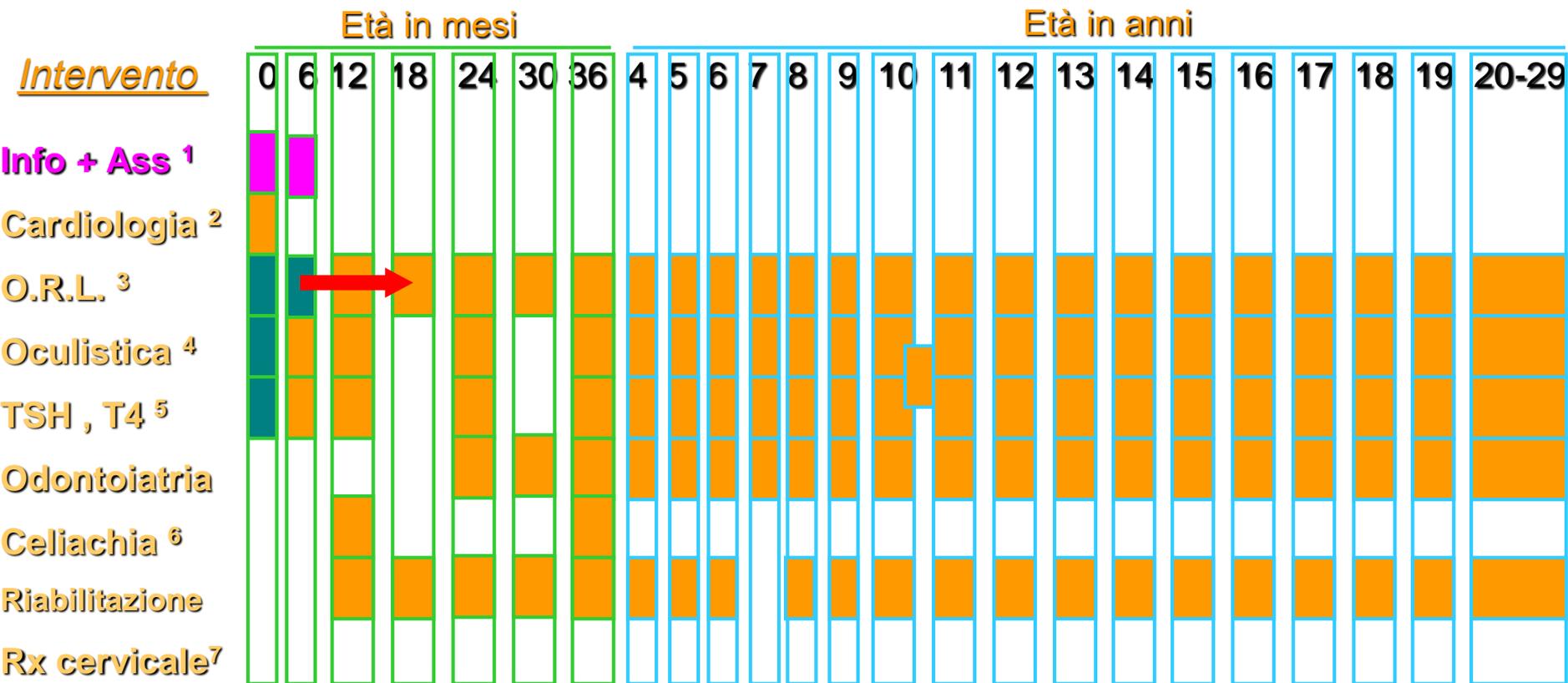


a cura di:
Eugenio Bonioli
Maria Elena Lorcruzetti



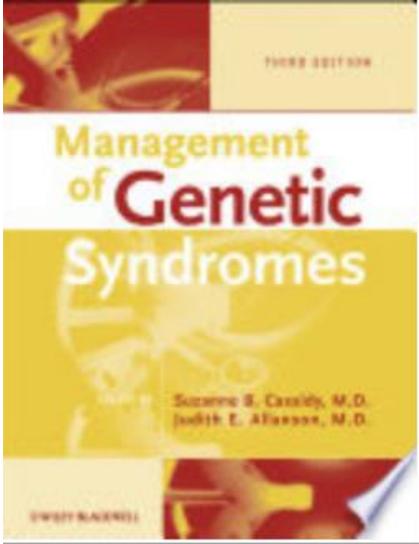
a cura di:
Eugenio Bonioli
Carlo Bellini

I controlli di salute specifici in bambini e adolescenti con la sindrome Down



- 1. Mappa, cons. genetica, incontri gruppo
- 2. ECG + Ecocardiogramma
- 3. Audioimpedenzometria
- 4. Visita specialistica + Ortottica
- 6. Ab anti-TGA ed EMA
- 7. In caso di anestesia generale o sport di contatto

- 3. ABR od otoemissioni acustiche
- 4. Riflesso rosso
- 5. Test di screening neonatale
- 3. ■ / ■ a seconda della collaborazione



- Each chapter including information on **incidence, etiology and pathogenesis, diagnostic criteria and testing, and differential diagnosis** followed by comprehensive **management guidelines, with specific advice on evaluation and treatment for each system affected**, including references to original studies and reviews
- A **list of family support organizations** and resources for professionals and families

COLLANA MONOGRAFICA
Direttore scientifico: Giovanni Corsello



Le sindromi malformative: una guida per il pediatra

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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

COLLANA MONOGRAFICA
Direttore scientifico: Giovanni Corsello



Le sindromi malformative: una guida per il pediatra

a cura di
Angelo Selicorni, Giuseppe Zampino, Luigi Memo, Gioacchino Scarano



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Nuova Edizione

SINDROME DI HOLT-HORAM

Alessandra Vancini e Luigi Memo

La sindrome di Holt-Oram (HOS), nota anche come Displasia Atrio-Digitale o sindrome Cuore-Mano, è una rara sindrome caratterizzata dall'associazione di cardiopatia congenita e/o disturbi della conduzione e anomalie degli arti, con sviluppo psicomotorio normale, a ereditarietà autosomica dominante, penetranza pressoché completa ed espressività variabile.

L'incidenza della sindrome è stimata essere 1:100.000 nati vivi senza differenza tra i due sessi.

Descritta per la prima volta nel 1960 da Mary Holt e Samuel Oram, cardiologi al King's College di Londra, come "familial heart disease with skeletal malformation", che per primi enfatizzarono la triade: difetti del setto interatriale, disturbi della conduzione e malformazioni alle mani.

Perché il Pediatra può sospettarla

La HOS può essere ipotizzata già alla nascita di fronte a un neonato con malformazione degli arti superiori, prevalentemente nella parte preassiale e con possibile diverso grado di gravità (dal pollice trifalangeale alla focomelia), associata a cardiopatia congenita, solitamente DIA (60%) o DIV (30%) e a disturbi del ritmo cardiaco (usualmente blocchi atrioventricolari).

Criteri clinici di diagnosi

La diagnosi di HOS è essenzialmente clinica e va ipotizzata di fronte a un paziente con anomalie scheletriche degli arti superiori e cardiopatia congenita:

- **Malformazioni arti superiori** (una malformazione a carico delle ossa carpali e in maniera variabile del radio e dell'eminenza thenar è presente in tutti i pazienti con HOS).
Le malformazioni sono più frequenti e gravi a carico dell'arto superiore sinistro prevalentemente nella parte preassiale.
Le anomalie delle ossa carpali sono da valutare con Rx anteroposteriore della mano. Esiste una variabilità estrema delle malformazioni: pollice trifalangeale, assenza del pollice, sindattilia, focomelia, ipoplasia o aplasia del radio con conseguente asimmetria degli arti superiori, fusione o anomalie delle ossa carpali, limitata pronazione o supinazione degli avambracci, limitazione dei movimenti delle spalle con aspetto delle scapole "ad ali d'angelo", ipoplasia/malformazioni delle clavicole e delle scapole, deformazioni della testa dell'omero.
È descritta infine una ipoplasia dell'apparato vascolare degli arti superiori.
- **Cardiopatie congenite** (presenti nel 75% dei pazienti):
 - DIA tipo ostium secundum (60%)
 - DIV muscolari (30%)
 - isomerismi
 - persistenza della vena cava superiore
 - anomalie delle vene polmonari, della succlavia, delle coronarie
 - Pervietà dotto di Botallo (4%)
 - cardiopatie conotruncali: truncus e tetralogia di Fallot (2%)
 - sindrome del ventricolo sinistro ipoplastico
- **Anomalie ECG** (presenti nel 40% dei casi, anche in assenza di cardiopatia congenita)

0-6 aa



Particolari



Complicanze mediche note

Nei pazienti affetti da HOS, i **difetti di conduzione** possono essere presenti in concomitanza a cardiopatia congenita (per esempio difetti del setto) o essere isolati. Blocco atrioventricolare e fibrillazione atriale sono le complicanze più frequenti a carico dell'apparato cardiovascolare. Quan-

SINDROME DI HOLT-HORAM 209

do la cardiopatia o il disturbo del ritmo vengono diagnosticati tardivamente, i pazienti arrivati all'età adulta possono presentare complicanze che possono esitare in ipertensione polmonare o difetti di conduzione progressivi.

Nei pazienti con le più gravi anomalie di conduzione è spesso necessario il posizionamento di pacemaker.

L'incidenza di aritmie e di blocchi atrioventricolari, in fase postoperatoria per chiusura di difetti interatriali, è più alta nei pazienti con HOS. Per i cardiologi e i cardiocirurghi, in caso di cateterismo cardiaco, è importante ricordare l'eventualità che i pazienti siano affetti da anomalie venose degli arti superiori.

I pazienti devono essere spesso sottoposti a interventi ortopedici per migliorare la funzionalità degli arti superiori, in particolare, in caso di aplasia del pollice (pollicizzazione) o per posizionamento di protesi.

Follow-up clinico

Valutazione specialistica/esame strumentale	Cadenza
Counselling genetico/ cariotipo standard+ ricerca mutazioni TBX5	Alla diagnosi, da estendere alla famiglia del probando
Valutazione ortopedica/fisiatria	Alla diagnosi, successivamente semestrale o con tempistiche determinate dalle problematiche presenti
Rx mani e arti superiori	Alla diagnosi
Ecocardiografia	Alla diagnosi poi, se presente cardiopatia, valutazione determinata dal tipo di difetto congenito, se non presente è indicata comunque una valutazione ecografica ogni 5 anni
Valutazione cardiologica con ECG+ holter	Alla diagnosi, poi almeno una valutazione annuale

Problematiche cliniche specifiche da considerare in urgenza/emergenza

Complicanza acuta	Fascia d'età
Scompenso cardiaco in pazienti con cardiopatia congenita	Soprattutto età neonatale e prima infanzia
Fibrillazione/flutter atriale, blocco atrioventricolare con necessità posizionamento pacemaker	In tutte le fasce d'età, più rare nell'epoca neonatale

Follow-up clinico

Marco Tartaglia, Giuseppe Zampino

La sindrome di Noonan (SN) è una condizione genetica rara con una prevalenza stimata di 1:1.000-2.500 nati vivi, con la menzione per la prima volta nel 1962 da Jacqueline Noonan, un medico. I tratti del volto caratteristici e bassa statura in alcuni casi. La SN è caratterizzata da dimorfismi facciali peculiari, come la difficoltà di apprendimento e comorbidità a carico del sistema cardiovascolare, genitale, scheletrico, ectodermico e, più raramente, di numerosi sistemi, una diagnosi precoce è cruciale per gli individui affetti. La SN è una condizione a trasmissione autosomica recessiva ma con espressività variabile. Ad oggi sono stati individuati circa l'80% degli individui affetti riceve una conferma genetica. I geni coinvolti codificano per proteine che partecipano alla segnalazione delle proteine RAS e dalla cascata delle MAP chinasi (MAPK), da stimoli cellulari a numerosi stimoli esterni (citochine, ormoni).

La sindrome LEOPARD (SL) è una condizione autosomica recessiva ma con un fenotipo più costante descritto nei casi di ipertelorismo oculare, stenosi polmonare, ipoacusia (Deafness). Poiché le lentiggini possono essere una condizione che ha frequentemente una diagnosi genetica, è importante una classe specifica di mutazioni del gene PTPN11 nella SN, è può essere considerata come una condizione.



Valutazione specialistica/esame strumentale	Cadenza
Valutazione pediatrica con misurazione dei parametri di crescita	Alla diagnosi, trimestrale nel primo anno di vita, semestrale fino ai 4 anni, poi annuale
Valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma	Alla diagnosi, se normale ogni anno fino ai 3 anni poi ogni 2-3 anni nell'età pediatrica (per evidenziare cardiomiopatia ipertrofica), o con tempistiche determinate dalle problematiche presenti
Valutazione neuropsichiatrica Infantile	Alla diagnosi, trimestrale nel primo anno di vita, semestrale fino ai 3 anni, poi annuale. Test neuropsicologici su indicazione dello specialista
Valutazione endocrinologica	Se deflessione parametri di crescita < 25° centile per curve specifiche, valutare IGF1 e profilo ormone della crescita
Valutazione ortopedica/fisiatrice	Controllo clinico annuale con tempistiche determinate dalle problematiche presenti (scoliosi, piede piatto, dolore articolare)
Valutazione oculistica	Alla diagnosi, successivamente ogni anno se normale o con tempistiche determinate dalle problematiche presenti
Valutazione audiologica	Alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti
Valutazione odontoiatrica	Annuale dai 3 anni
Valutazione gastroenterologica	Su indicazione clinica
Valutazione dietologica	Su indicazione clinica
Emocromo con striscio	Alla diagnosi, bi/trimestrale nei primi 3 anni, quadri/semestrale fino ai 6 anni nei bambini con mutazione 118C>T (Thr73Ile) del gene PTPN11
EEG in veglia e sonno	Alla diagnosi, successivamente in caso di crisi epilettiche
RMN cerebrale	Se: crisi epilettiche, disturbi importanti di deglutizione o OSAS, segni di ipertensione endocranica
Esami ematochimici nutrizionali, funzionalità renale, epatica	Su indicazione clinica
Esami per studio della funzione coagulativa (emocromo, prove emocoagulative)	Alla diagnosi, in caso di intervento chirurgico (preoperatori), in caso di sanguinamento (controllare anche: FVIII, IX, XI, XII, von Willebrand, studio della funzione piastrinica con tempo di sanguinamento e aggregazione)
Ecografia addominale	Alla diagnosi per escludere anomalie viscerali (in particolare genitourinario)

**“....mio figlio ha la
sindrome di ... e
da ieri ha...”**

**Il sintomo clinico che
il bambino presenta
può essere in qualche
modo la spia di una
delle complicanze
mediche della
condizione di base ?**

L'urgenza nel bambino sindromico

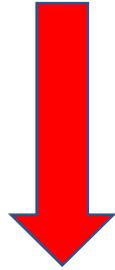
Problemi clinici in gioco

- **Valutazione accurata della situazione**
- **Inserimento della problematica nella storia clinica (complessa, non sempre immediatamente riassumibile) del bambino**
- **Conoscenza non della condizione, ma della sua storia naturale**

Problemi emotivi in gioco

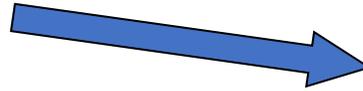
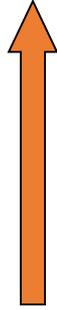
- **Ansia dei genitori**
- **Prevenzione o sfiducia di base dei genitori verso gli operatori "non specialisti"**
- **Tempo/ urgenza**

Conoscenza della storia naturale delle Sindromi Malformative



**Pre requisito indispensabile
per interpretare / affrontare
in modo mirato una
problematica acuta
“apparentemente banale”**

Cefalea



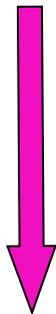
**Crisi ipertensiva
Accidente
cerebro-vascolare**

**Pz con s.
di Williams**

Microdelezione 7q11.2
Apo insufficienza
gene elastina



Vasculopatia generalizzata



**Dolore crampiforme
addominale**



**Ischemia anse
intestinali**

Gastroenterite acuta

- **Maggiori difficoltà pratiche nell'idratazione orale del paziente con ritardo mentale**

- **Maggiori rischio di disidratazione**



Sindrome di Silver Russel e.....

**..... rischio di Ipoglicemia grave
per scarsa tolleranza al digiuno anche di
10-12 ore (soprattutto nei primi 4 aa di
vita)**

Problema clinico complesso in bambino complesso diventa ancor più complesso.

DMCN
Developmental Medicine & Child Neurology

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients

AGATINO BATTAGLIA MD¹ | TIZIANA FILIPPI MD¹ | SARAH T SOUTH PhD² | JOHN C CAREY MD³

¹ Stella Maria Clinical Research Institute for Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Calabrone, Pisa, Italy; ² Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ³ Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.

Correspondence to Dr Agatino Battaglia at Stella Maria Clinical Research Institute for Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, via dei Giacinti, 2, 56018 Calabrone, Pisa, Italy. E-mail: abattaglia@dmcn.unipi.it

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 29th September 2008.

To define the spectrum of epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) better, we studied 87 patients (54 females, 33 males; median age 5.6 years; age range 1–25.8 years) with confirmed 4p16.3 deletion. On the basis of clinical charts, we retrospectively analyzed the evolution of the electroencephalogram (EEG) findings and seizures. Epilepsy occurred in 81 patients (93%) within the first 3 years of life. Sixty out of 81 (74%) had generalized tonic-clonic seizures, which was the only seizure pattern in 32. Tonic spasms occurred in 15 out of 81 (18%), complex partial seizures in 10 out of 81 (12%), and clonic seizures in 6 out of 81 (7%). Seizures were frequently triggered by fever (59 out of 81; 73%), and occurred in clusters in 38 out of 72 (50%). In the same 36 (50%), unilateral or generalized tonic or tonic-clonic status epilepticus occurred during the first 3 years of life. Twenty-seven out of 81 patients (33%) developed atypical absences between 1 and 6 years, accompanied by a myoclonic component involving the eyelids and the hands. Distinctive EEG abnormalities were observed in 73 out of 81 (90%). Epilepsy was well controlled in 65 out of 81 (81%), mainly with valproate and phenobarbital, and improved with age in all. Thirty-two out of 58 (55%) are currently seizure-free. Seizures stopped at a median age of 4 years 6 months. Epilepsy represents a major clinical challenge in WHS; however, it has a good prognosis. Early diagnosis and treatment of atypical absences, subtle and often misdiagnosed, is mandatory.



Am J Hum Genet. 2003 Mar; 72(3): 590–597.
Published online 2003 Jan 30. doi: 10.1086/367925

PMCID: PMC1180223

Mapping the Wolf-Hirschhorn Syndrome Phenotype Outside the Currently Accepted WHS Critical Region and Defining a New Critical Region, WHSCR-2

Marcella Zollino,¹ Rosetta Lecca,¹ Rita Fischetto,² Marina Murdolo,¹ Francesca Faravelli,³ Angelo Selicorni,^{4,5} Cinzia Buttà,⁵ Luigi Memo,⁶ Giuseppe Capovilla,⁷ and Giovanni Neri¹

Author information ► Article notes ► Copyright and License information ►

This article has been cited by other articles in PMC.

Abstract

Go to: ☺

In an attempt to define the distinctive Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) phenotype, and to map its specific clinical manifestations, a total of eight patients carrying a 4p16.3 microdeletion were analyzed for their clinical phenotype and their respective genotypes. The extent of each individual deletion was established by fluorescence in situ hybridization, with a cosmid contig spanning the genomic region from MSX1 (distal half of 4p16.1) to the subtelomeric locus D4S3359. The deletions were 1.9–3.5 Mb, and all were terminal. All the patients presented with a mild phenotype, in which major malformations were usually absent. It is worth noting that head circumference was normal for height in two patients (those with the smallest deletions [1.9 and 2.2 Mb]). The currently accepted WHS critical region (WHSCR) was fully preserved in the patient with the 1.9-Mb deletion, in spite of a typical WHS phenotype. The deletion in this patient spanned the chromosome region from D4S3327 (190 b4 cosmid clone included) to the telomere. From a clinical point of view, the distinctive WHS phenotype is defined by the presence of typical facial appearance, mental retardation, growth delay, congenital hypotonia, and seizures. These signs represent the minimal diagnostic criteria for WHS. This basic phenotype maps distal to the currently accepted WHSCR. Here, we propose a new critical region for WHS, and we refer to this region as “WHSCR-2.” It falls within a 300–600-kb interval in 4p16.3, between the loci D4S3327 and D4S98-D4S168. Among the candidate genes already described for WHS, *LETM1* (leucine zipper/EF-hand-containing transmembrane) is likely to be pathogenetically involved in seizures. On the basis of genotype-phenotype correlation analysis, dividing the WHS phenotype into two distinct clinical entities, a “classical” and a “mild” form, is recommended for the purpose of proper genetic counseling.

SIMGePeD Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità Congenite

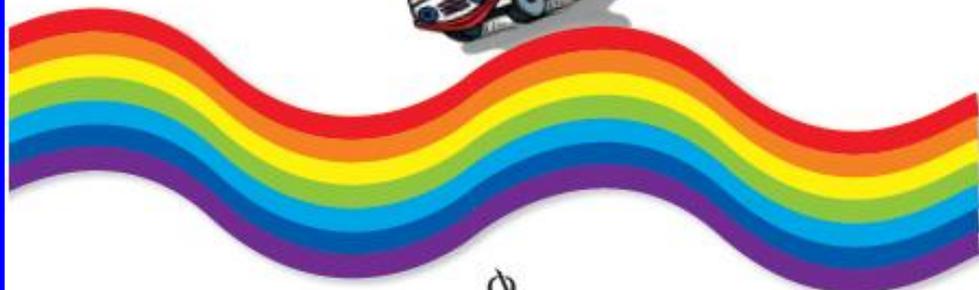


Urgenza nelle malattie rare genetico-metaboliche

Un supporto per il personale medico ed infermieristico

a cura di

Generoso Andria, Daniela Melis, Lucia Santoro, Angelo Selicorni




CONTROVENTO
DITRICT



**Scarica gratuitamente l'applicazione
per iPhone/iPad e Android
"Urgenze GenMet"**

SIMGePeD

Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche
e Disabilità Congenite



Urgenza nelle malattie rare genetico-metaboliche

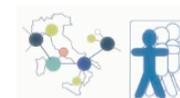
Un supporto per il personale medico ed infermieristico

a cura di

Generoso Andria, Daniela Melis, Lucia Santoro, Angelo Selicorni

in collaborazione con
SIMMESN

Società Italiana Malattie
Metaboliche Ereditarie e Screening
Neonatale



Sindrome di Angelman

COMPLICANZE MEDICHE ACUTE LETALI O GRAVI

Stato di male epilettico
Broncopolmonite da inalazione

MALFORMAZIONI MAGGIORI

< 5% ■ 5-25% ■ 25-50% ■ 50-75% ■ 75-100% ■

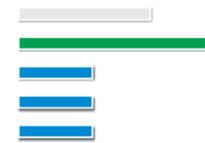
Sistema nervoso centrale (atrofia corticale lieve, ipomielinizzazione)

Malformazioni oculari (ipopigmentazione iridea)

Palatoschisi

Labioschisi

Cardiopatía congenita



COMPLICANZE MEDICHE

< 5% ■ 5-25% ■ 25-50% ■ 50-75% ■ 75-100% ■

Ipoacusia neurosensoriale

Ipovisione (cheratocono oculare tardivo)

Strabismo

Epilessia

Anomalie EEG (pattern specifico)

Apnee centrali

Apnee ostruttive

Reflusso gastro-esofageo

Stipsi

Infezioni basse vie aeree ricorrenti

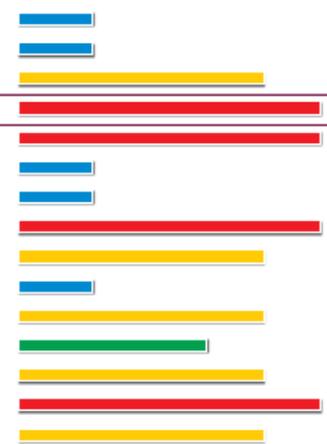
Difficoltà di suzione/alimentazione

Disturbo deglutizione

Ipotonia neonatale

Scoliosi (età giovane adulta)

Disturbi del sonno (agitazione notturna)



AUXOLOGIA

Accrescimento ponderale

Accrescimento staturale

Circonferenza cranica

non disponibili curve di crescita specifiche

Inizialmente scarso con possibile successiva obesità / sovrappeso

di regola nella norma

microcefalia secondaria

SVILUPPO PSICO-INTELLETTIVO

Ritardo psico-motorio/intellettivo

Assenza di comunicazione verbale

Problemi comportamentali

costante e severo

presente nella quasi totalità dei pazienti

molto frequenti (stereotipie, iperattività)

INFORMAZIONI UTILI

Valutare in che misura le problematiche comportamentali possano essere secondarie a difficoltà comunicative.

<http://www.sindromediangelman.org>

Le sindromi malformative: una guida per il pediatra

a cura di
Angelo Selicorni, Giuseppe Zampino, Luigi Memo, Giocchino Scarano



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Nuova Edizione

SINDROME DI PRADER WILLI

Cinzia Galasso, Luigi Memo

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia genetica rara (prevalenza 1:10.000-1:30.000), caratterizzata dalla presenza di anomalie ipotalamico ipofisarie associate a grave ipotonia nei primi due anni di vita e alla successiva insorgenza di iperfagia, obesità, bassa statura ritardo cognitivo e disturbi comportamentali.

Descritta per la prima volta da John L. Down nel 1887, si deve a Andrea Prader, Heinrich Willi, Alexis Labhart, pediatri a Zurigo, la definitiva caratterizzazione, nel 1956.

È possibile attualmente la conferma diagnostica attraverso test genetici molecolari specifici.



Problematiche cliniche specifiche da considerare in urgenza/emergenza

Complicanze acute	Fascie d'età
Infezioni respiratorie	Tutte
Insufficienza respiratoria	Tutte
Gastroenteriti	Tutte
Setticemia	Tutte
Patologie cardiovascolari	A partire dall'adolescenza
Soffocamento da cibo	Tutte
Cuore polmonare	A partire dall'adolescenza
Apnee notturne	Tutte
Necrosi / rotture gastriche	A partire dall'adolescenza
Febbre di origine centrale	Tutte
Crisi psicotiche	A partire dall'adolescenza

In che contesti il PdF incontra il bambino sindromico e come intervenire

- *neonato dimesso senza diagnosi, ma con il sospetto di sindrome malformativa perché presenti malformazione/i maggiori e/o dismorfismi facciali*
- sostegno alla famiglia nella prosecuzione dell'iter diagnostico
- attento monitoraggio sia pediatrico generale che relativo ai problemi di base del bambino

Anche se manca l'etichetta diagnostica, i singoli problemi possono essere affrontati e risolti con le stesse modalità.

**In qualsiasi caso,
anche in assenza
di una diagnosi
eziologica o di una
terapia specifica,
DEVE SEMPRE
ESSERE ATTIVATO
un cammino
assistenziale
globale specifico**

**Prevenzione
complessiva
tra**

**Presa in carico
multidisciplinare
globale**

**Riaffianza
stimolo**

**Stretta alleanza
medici/famiglie**

P...

**Curare =
non guarire, ma
“prendersi cura”**

Significato diagnostico del follow up

- *Raggiungimento della diagnosi per la comparsa di segni clinici che dipendono dall'età*
- *Raggiungimento della diagnosi in casi sfumati*
- *Raggiungimento della diagnosi per la disponibilità di nuove indagini di laboratorio*

Ciò che non è presente oggi

.....

.....lo può diventare domani



**Comparsa di nuovi segni
clinici età dipendenti**

**Il fenotipo a volte può cambiare
durante l'arco della vita**

**Nuovi segni clinici, magari patognomonicici,
possono apparire nell'arco della vita**

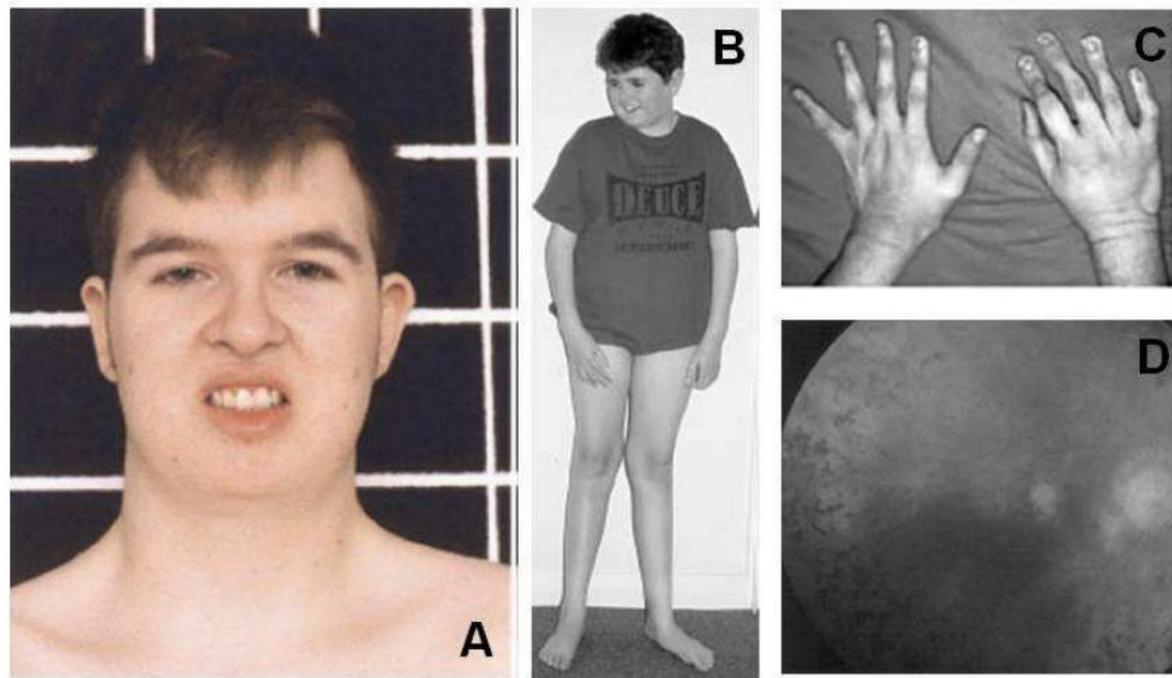


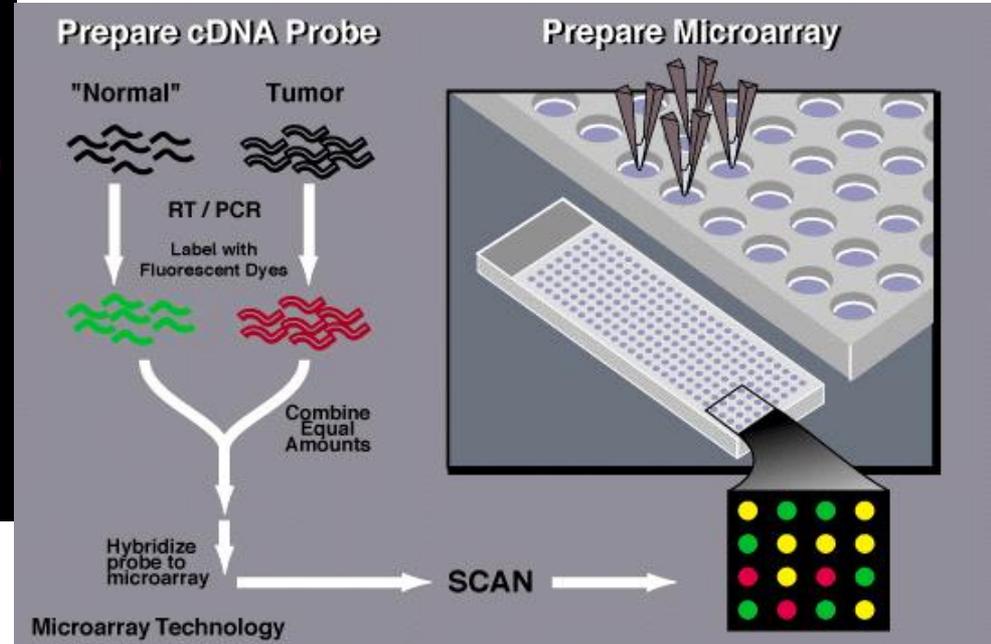
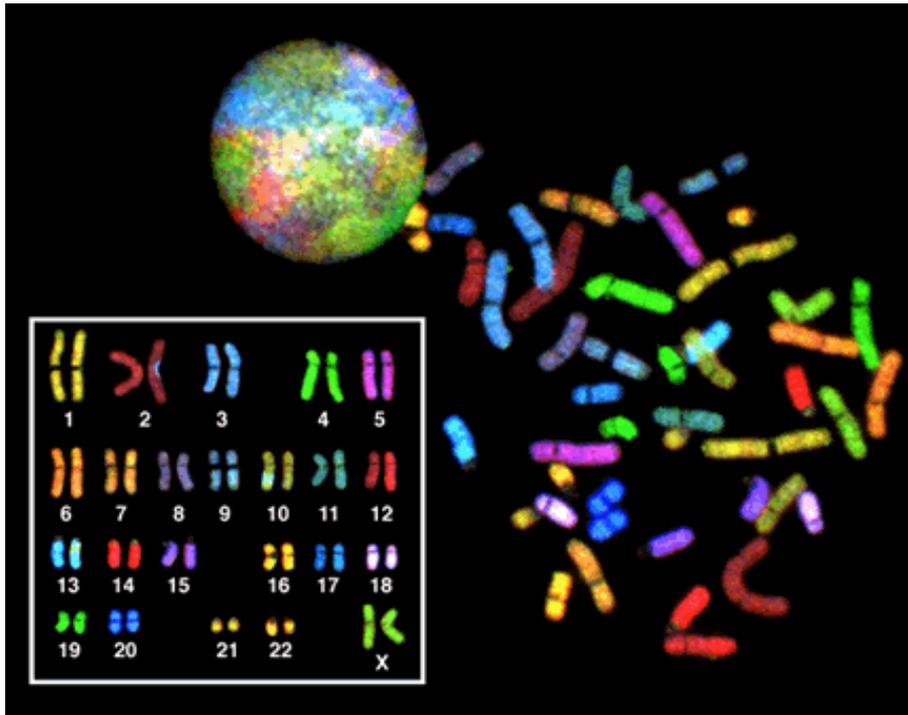
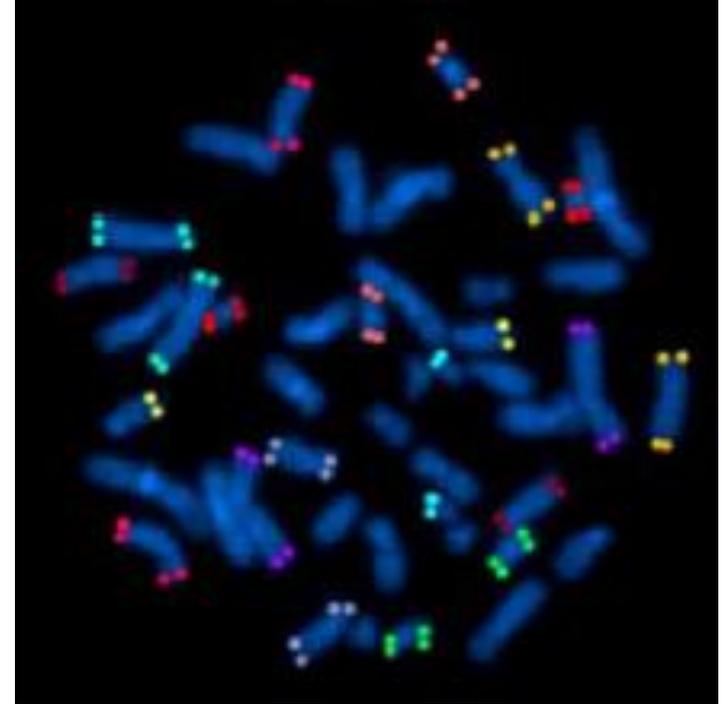
Figure 1. Phenotype of Cohen syndrome patients. **A)** Characteristic facial features include: downward-slanting palpebral fissures, thick hair and hairbrows, prominent nose with long columella, short philtrum and grimacing expression on smiling (from ⁸); **B)** characteristic body with truncal obesity and slender extremities (from ⁵); **C)** typical hands with tapering and slender fingers (from ⁶); **D)** retinal dystrophy with waxy disc pallor and retinal pigmentation (from ⁶).

La sindrome di Cohen è una rara condizione clinica ad ereditarietà autosomica recessiva descritta per la prima volta nel 1973 da Michael Cohen e collaboratori, causata da una mutazione del gene COH1



Figure 2. Typical facial features of Cohen syndrome patients at different ages. **A)** Five year old patient showing round face, down slanting eyes and thick eyebrows leading to a “China doll” appearance (from ¹³); **B)** patient of 18 years showing shorter filtrum, longer columella and more prominent nasal bridge (from ¹³); **C)** patient of 30 years: early loss of teeth contributes to maxillar hypoplasia (from ¹³); **D)** patient of 44 years: typical facial gestalt is still present (from ¹²).

Non cambiano solo i bambini, ma anche la disponibilità tecnologica.....



Eterogeneità genetica

- Una **specifica condizione** può essere determinata da **difetti di geni diversi** e/o da **meccanismi genetici diversi** (mutazione singolo gene / microdelezione cromosomica)
- Non sempre (quasi mai) l'intero pacchetto di test copre il 100% dei pazienti

Una sindrome malformativa può avere un'espressività clinica variabile

S. di Cornelia De Lange: condizione plurimalformativa caratterizzata da:

- ritardo di crescita pre e postnatale
- ritardo psicomotorio e intellettivo
- note dismorfiche caratteristiche
- mani e piedi piccoli
- difetti in riduzione degli arti
- irsutismo





NIPBL
(65%)



SMC1A
(5%)



HDAC8
(5 %)



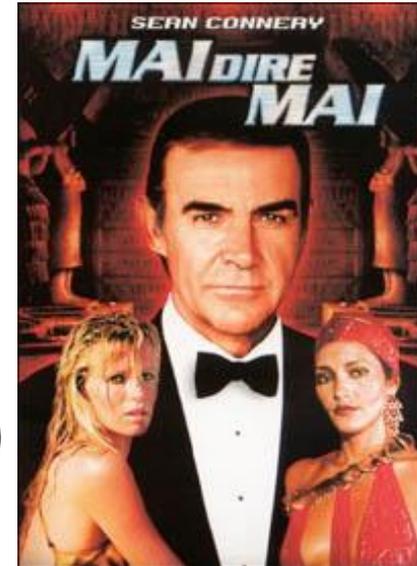
RAD21
(<1 %)



SMC3
(<1 %)

Eterogeneità genetica

- L'eterogeneità genetica sta diventando una regola e non un'eccezione
- Una diagnosi clinica convincente oggi, potrà essere confermata molecolarmente domani (un mese, un anno, un decennio....)



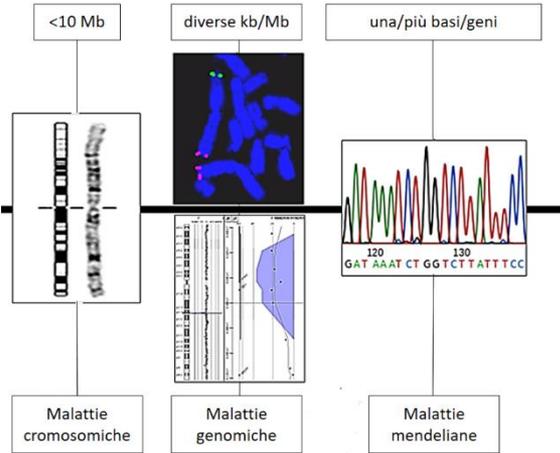
Eterogeneità clinica

□ **Una mutazione dello stesso gene può causare condizioni cliniche diverse**

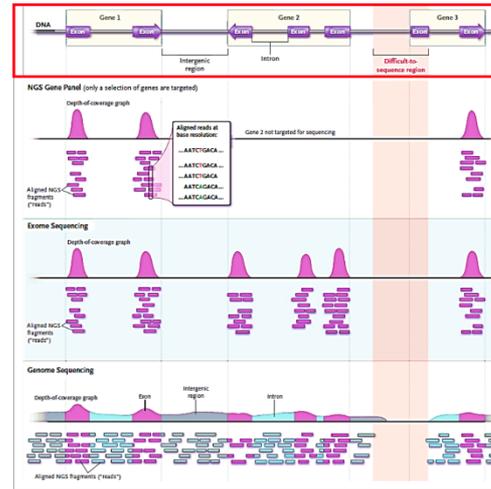
Tab. 2. Eterogeneità clinica. L'esempio della famiglia dei disordini del collagene di tipo II.

Gruppo/Nome della patologia	Ereditarietà	MIM No.	Locus	Gene	Proteina
Acondrogenesi di tipo 2	AD	200610	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Displasia con Platispondilia, Tipo Torrance ¹	AD	151210	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Ipocondrogenesi	AD	200610	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Displasia Spondiloepifisaria congenita (SED-C)	AD	183900	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Displasia Spondilometaepifisaria (SEMD) Tipo Strudwick ²	AD	184250	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Displasia di Kniest	AD	156550	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Displasia Spondilo-periferica	AD	271700	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
SED lieve con artrosi ad esordio prematuro ³	AD		12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
SED con accorciamento metatarsale (Czech Displasia) ⁴	AD	609162	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2
Sindrome di Stickler Tipo 1 ⁵	AD	108300	12q13.1	COL2A1	Collagene tipo 2

Next Generation Sequencing (NGS)



Strumenti di sequenziamento di seconda generazione

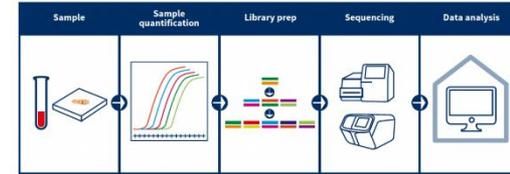


uno/pochi geni

esoma (<2% del genoma)

intero genoma

Myriad NGS System workflow

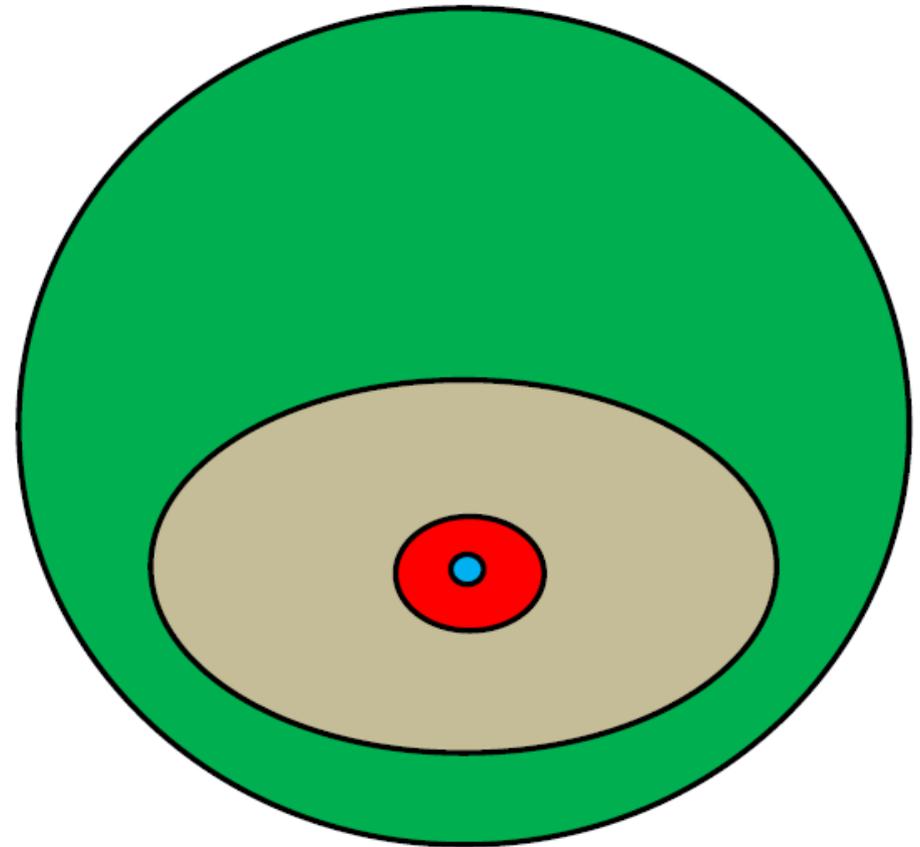


Le metodiche di NGS si basano sulla **lettura multipla e parallela di brevissimi frammenti genomici amplificati in modo clonale** (“reads”, sequenze ottenute da un solo cluster originato da un singolo frammento di DNA), poi virtualmente **reassemblati e resi “leggibili” tramite software informatici.**

Tecniche di sequenziamento di seconda generazione

Next Generation Sequencing (NGS)

- Analisi di geni *target*
- Analisi esomica
(*Whole Exome Sequencing - WES*)
- Analisi del trascittoma
(*Whole Transcriptome Analysis - WTA*)
- Analisi genomica
(*Whole Genome Sequencing - WGS*)

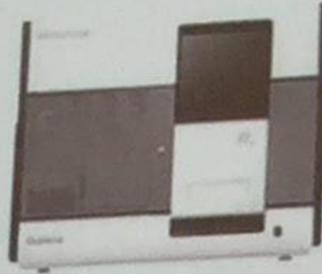


2002



96-capillary 3730xl DNA Analyzer
2.100.000 bp/giorno
= 476 giorni per miliardo di basi
2.000.000\$/miliardo basi

2008



Genome Analyzer II
4.000.000.000 bp/7 giorni
= 42 ore per miliardo di basi
350\$/miliardo di basi

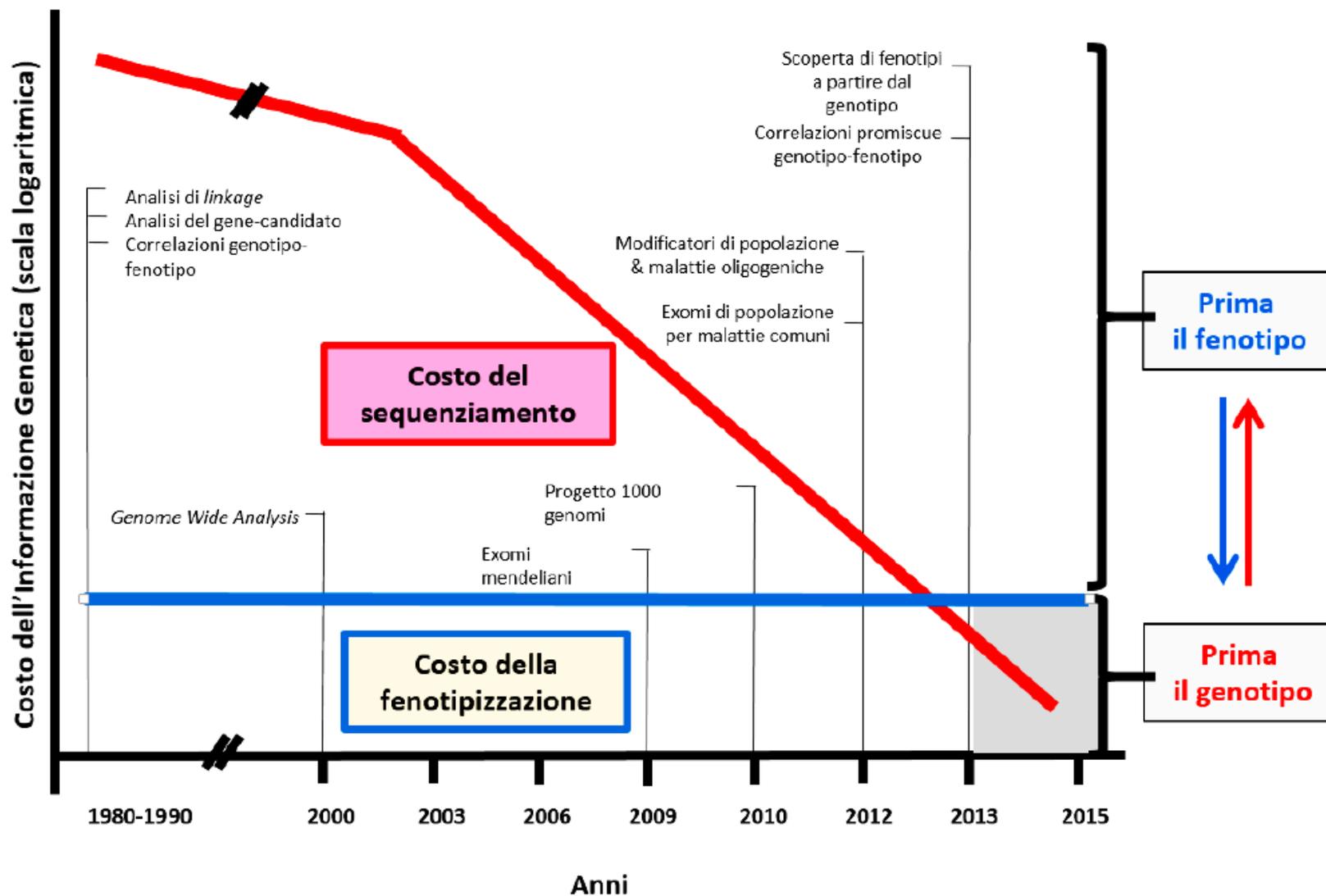
2017



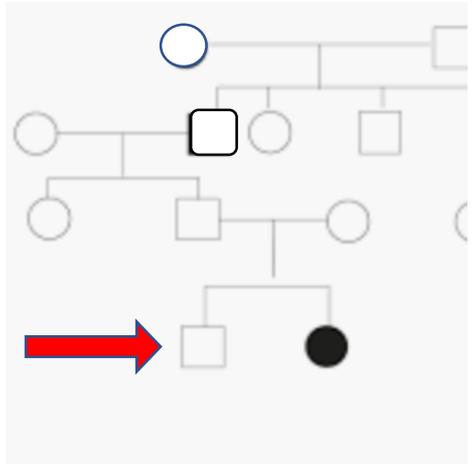
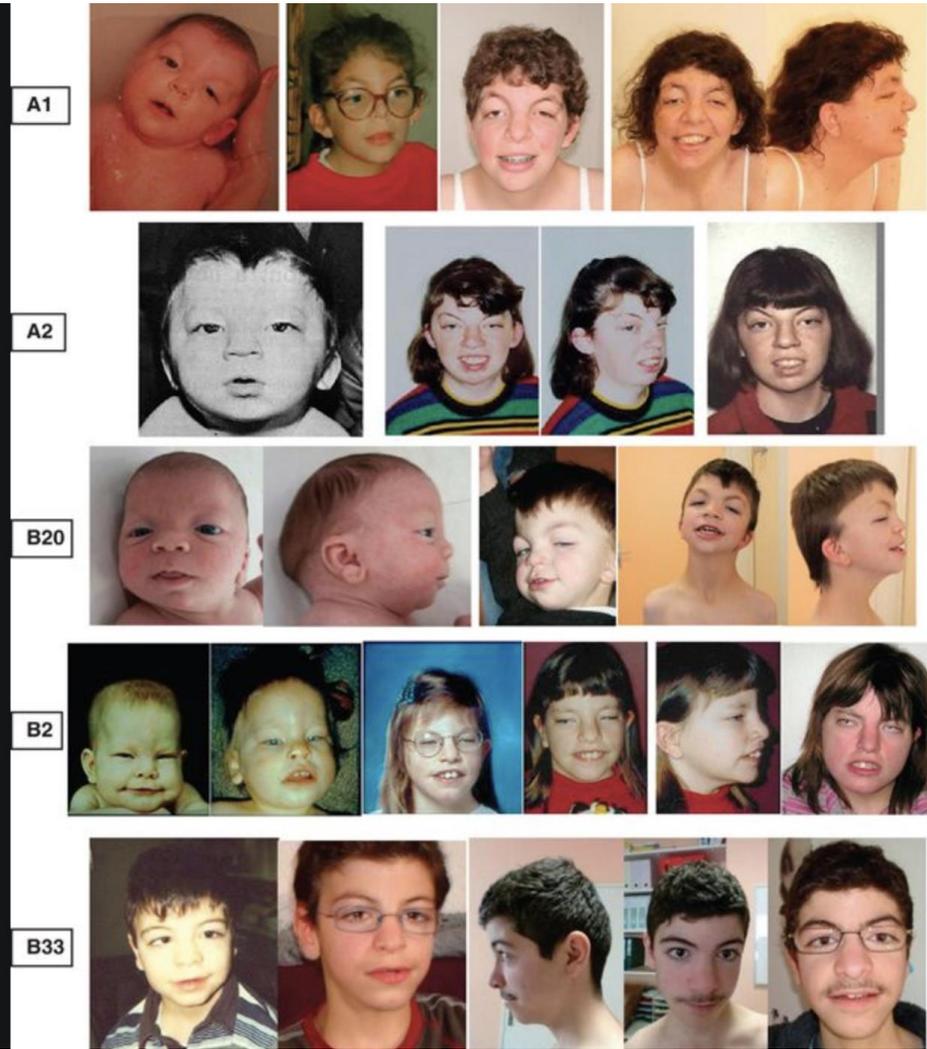
NovaSeq6000
6.000.000.000.000 bp/40 ore
= 40 secondi per miliardo di basi
7\$/miliardo di basi

Le tecniche NGS hanno portato a risultati finora inimmaginabili, in primis la **notevole riduzione dei tempi** della diagnosi molecolare di malattie genetiche già sospettate clinicamente e la **marcata diminuzione dei costi** dell'analisi genetica stessa.

Un nuovo paradigma per le malattie rare/orfane: prima il genotipo



BARAITSER-WINTER SYNDROME 1; BRWS1



Autosomal dominant

De Novo Missense Variants in *FBXW11* Cause Diverse Developmental Phenotypes Including Brain, Eye, and Digit Anomalies

Richard J. Holt,^{1,26} Rodrigo M. Young,^{2,3,26} Berta Crespo,^{4,26} Fabiola Ceroni,^{1,26} Cynthia J. Curry,⁵ Emanuele Bellacchio,⁶ Dorine A. Bax,¹ Andrea Ciolfi,⁶ Marleen Simon,⁷ Christina R. Fagerberg,⁸ Ellen van Binsbergen,⁷ Alessandro De Luca,⁹ Luigi Memo,¹⁰ William B. Dobyns,^{11,12} Alaa Afif Mohammed,^{13,14} Samuel J.H. Clokie,¹³ Celia Zazo Seco,¹⁵ Yong-Hui Jiang,¹⁶ Kristina P. Sørensen,⁸ Helle Andersen,¹⁷ Jennifer Sullivan,¹⁸ Zöe Powis,¹⁹ Anna Chassevent,²⁰ Constance Smith-Hicks,²⁰ Slavé Petrovski,^{21,22} Thalia Antoniadi,¹³ Vandana Shashi,¹⁸ Bruce D. Gelb,²³ Stephen W. Wilson,² Dianne Gerrelli,⁴ Marco Tartaglia,⁶ Nicolas Chassaing,^{15,24} Patrick Calvas,^{15,24} and Nicola K. Ragge^{1,25,*}

The identification of genetic variants implicated in human developmental disorders has been revolutionized by second-generation sequencing combined with international pooling of cases. Here, we describe seven individuals who have diverse yet overlapping developmental anomalies, and who all have *de novo* missense *FBXW11* variants identified by whole exome or whole genome sequencing and not reported in the gnomAD database. Their phenotypes include striking neurodevelopmental, digital, jaw, and eye anomalies, and in one individual, features resembling Noonan syndrome, a condition caused by dysregulated RAS signaling. *FBXW11* encodes an F-box protein, part of the Skp1-cullin-F-box (SCF) ubiquitin ligase complex, involved in ubiquitination and proteasomal degradation and thus fundamental to many protein regulatory processes. *FBXW11* targets include β -catenin and GLI transcription factors, key mediators of Wnt and Hh signaling, respectively, critical to digital, neurological, and eye development. Structural analyses indicate affected residues cluster at the surface of the loops of the substrate-binding domain of *FBXW11*, and the variants are predicted to destabilize the protein and/or its interactions. *In situ* hybridization studies on human and zebrafish embryonic tissues demonstrate *FBXW11* is expressed in the developing eye, brain, mandibular processes, and limb buds or pectoral fins. Knockdown of the zebrafish *FBXW11* orthologs *fbxw11a* and *fbxw11b* resulted in embryos with smaller, misshapen, and underdeveloped eyes and abnormal jaw and pectoral fin development. Our findings support the role of *FBXW11* in multiple developmental processes, including those involving the brain, eye, digits, and jaw.

Whole exome or whole genome sequencing (WES and WGS, respectively) has dramatically advanced the identification of genetic variants contributing to complex, rare, and clinically heterogeneous human disorders. However, because such variants might be private, it can be challenging to ascribe pathogenicity. Recently, WES and WGS and the international collation of affected individuals with variants in the same gene^{1,2} have led to the identification of several developmental disorders.

This approach, referred to as “reverse phenotyping,” has been successfully applied to multiple intellectual disability syndromes, including those related to genetic variants in *FBXO11* (MIM: 607871),^{3–5} and syndromes involving variants in *CDC42* (MIM: 116952) and *RAC1* (MIM: 602048),^{6,7} all of which display clinical heterogeneity. Here, we use a similar approach to investigate the role of *de novo* variants in *FBXW11* (MIM: 605651) in human development.

Whole exome or whole genome sequencing (WES and WGS, respectively) has dramatically advanced the identification of genetic variants contributing to complex, rare, and clinically heterogeneous human disorders.

¹Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes University, Oxford OX3 0BP, UK; ²Department of Cell and Developmental Biology, Biosciences, University College London, Gower St, London WC1E 6BT, UK; ³Institute of Ophthalmology, University College London, 11-34 Bath Street, London EC1V 9EL, UK; ⁴Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, London WC1N 1EH, UK; ⁵Genetic Medicine, University of California, San Francisco/Fresno, Fresno, CA 93701, USA; ⁶Genetics and Rare Diseases Research Division, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Scientific Institute for Research, Hospitalization, and Healthcare, 00146 Rome, Italy; ⁷Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, 3508 GA Utrecht, the Netherlands; ⁸Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, 5000 Odense C, Denmark; ⁹Molecular Genetics Unit, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, 71013 San Giovanni Rotondo, Italy; ¹⁰Unità Operativa Complessa di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale San Martino, 32100 Belluno, Italy; ¹¹University of Washington, Seattle, WA 98195-6320, USA; ¹²Center for Integrative Brain Research, Seattle Children's Research Institute, Seattle WA 98101, USA; ¹³West Midlands Regional Genetics Laboratory, Birmingham Women's and Children's National Health Service Foundation Trust, Mindelsohn Way, Edgbaston, Birmingham B15 2TG, UK; ¹⁴Clinical and Chemical Pathology Department, Faculty of Medicine, Cairo University, 11562 Cairo, Egypt; ¹⁵UDEAR, Université de Toulouse, UMRS 1056 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale-Université Paul Sabatier, 31059 Toulouse, France; ¹⁶Department of Pediatrics and Neurobiology, Program in Genetics and Genomics, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA; ¹⁷Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, 5000 Odense C, Odense, Denmark; ¹⁸Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA; ¹⁹Department of Clinical Affairs, Amby Genetics, Aliso Viejo, CA 92656, USA; ²⁰Department of Neurology, Division of Neurogenetics Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD 21205, USA; ²¹Centre for Genomics Research, Discovery Sciences, Biopharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Cambridge, CB4 0WG, UK; ²²Department of Medicine, the University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia; ²³Mindich Child Health and Development Institute, Department of Pediatrics, and Department of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA; ²⁴Department of Medical Genetics, Purpan University Hospital, 31059 Toulouse, France; ²⁵West Midlands Regional Clinical Genetics Service and Birmingham Health Partners, Birmingham Women's and Children's National Health Service Foundation Trust, Birmingham, B15 2TG, UK

²⁶These authors contributed equally to this work

*Correspondence: nragge@brookes.ac.uk

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.005>

© 2019 The Authors. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2 take home messages

- 1) Molte condizioni danno segno eclatante di sé solo con il tempo**
- 2) L'evoluzione della tecnologia in ambito di citogenetica molecolare / biologia molecolare può fornirci nuove "armi", anche in tempi molto brevi**

In che contesti il PdF incontra il bambino sindromico e come intervenire

- ***Bambino inizialmente «normale», che inizia a presentare un ritardo dello sviluppo psicomotorio od un problema di accrescimento,***
 - ***Magari in presenza di dismorfismi che fino a quel momento erano stati sottostimati...***
- si tratta di un problema isolato o coesistono altre anomalie strutturali e/o funzionali?
 - prescrizione di test laboratoristici, radiologici o funzionali (EEG, ECG, esame audiometrico o oculistico...) che svelino eventuali problematiche associate.
 - visita genetica clinica

Chi inviare a visita Genetica Clinica (1)

La diagnosi in Genetica Clinica segue un **percorso metodologico ben definito**, solitamente sviluppato in centri specialistici dedicati.



Chi inviare a visita Genetica Clinica (2)

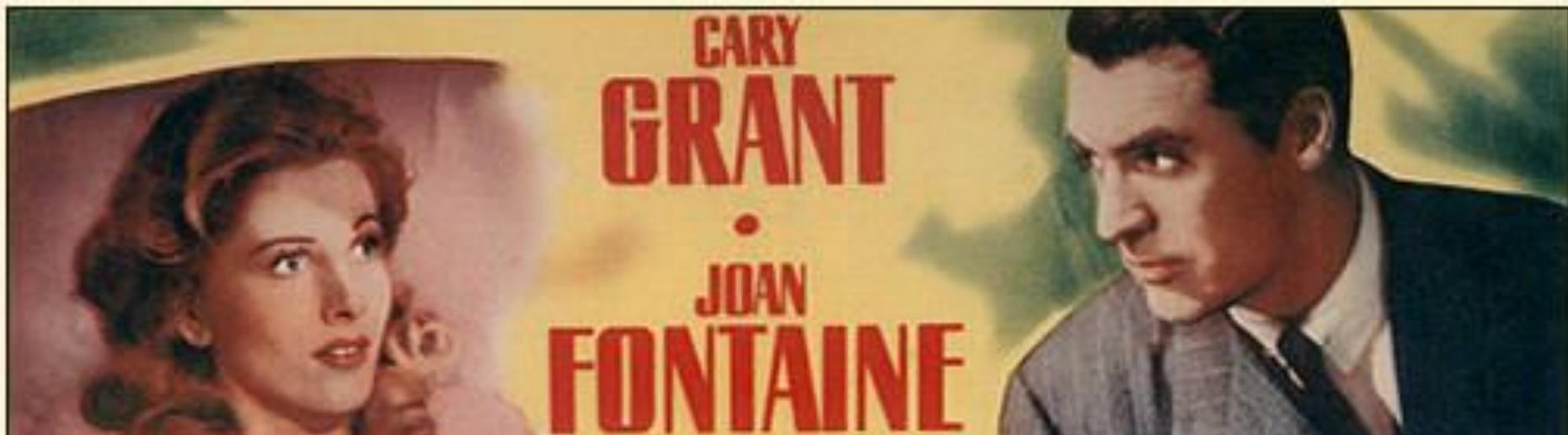
Il Pediatra di Famiglia dovrebbe acquisire la **capacità di individuare quegli elementi clinici** che, se valorizzati e combinati, lo porteranno a sospettare che il suo paziente **possa avere una sindrome**



Cos'è una sindrome?

Sindrome: definizione

Condizione clinica complessa
caratterizzata dalla contemporanea
presenza di più difetti della
morfogenesi, anomalie minori e/o difetti
antropometrici sulla base di un' unica
causa



***Quando sospettare una
sindrome malformativa in un bambino?***

SHE WON
IN "REBECCA"!

HE DREW YOUR CHEERS
IN "PHILADELPHIA STORY"
THRILL TO THEM TOGETHER
IN A SUSPENSE-ROMANCE
DIRECTED BY THE MAN
WHO DID "REBECCA"

NIGEL BRUCE
DAME MAY WHITTY



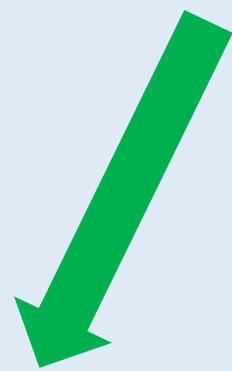
ALFRED HITCHCOCK

Elementi clinici che devono far pensare ad una sindrome malformativa

1. la presenza di ***dismorfismi facciali***
2. la presenza di ***malformazioni maggiori o minori***
3. la presenza di ***problemi di crescita***, sia in eccesso che in difetto
4. la presenza di ***ritardo dello sviluppo psico-motorio***



Esame Obiettivo

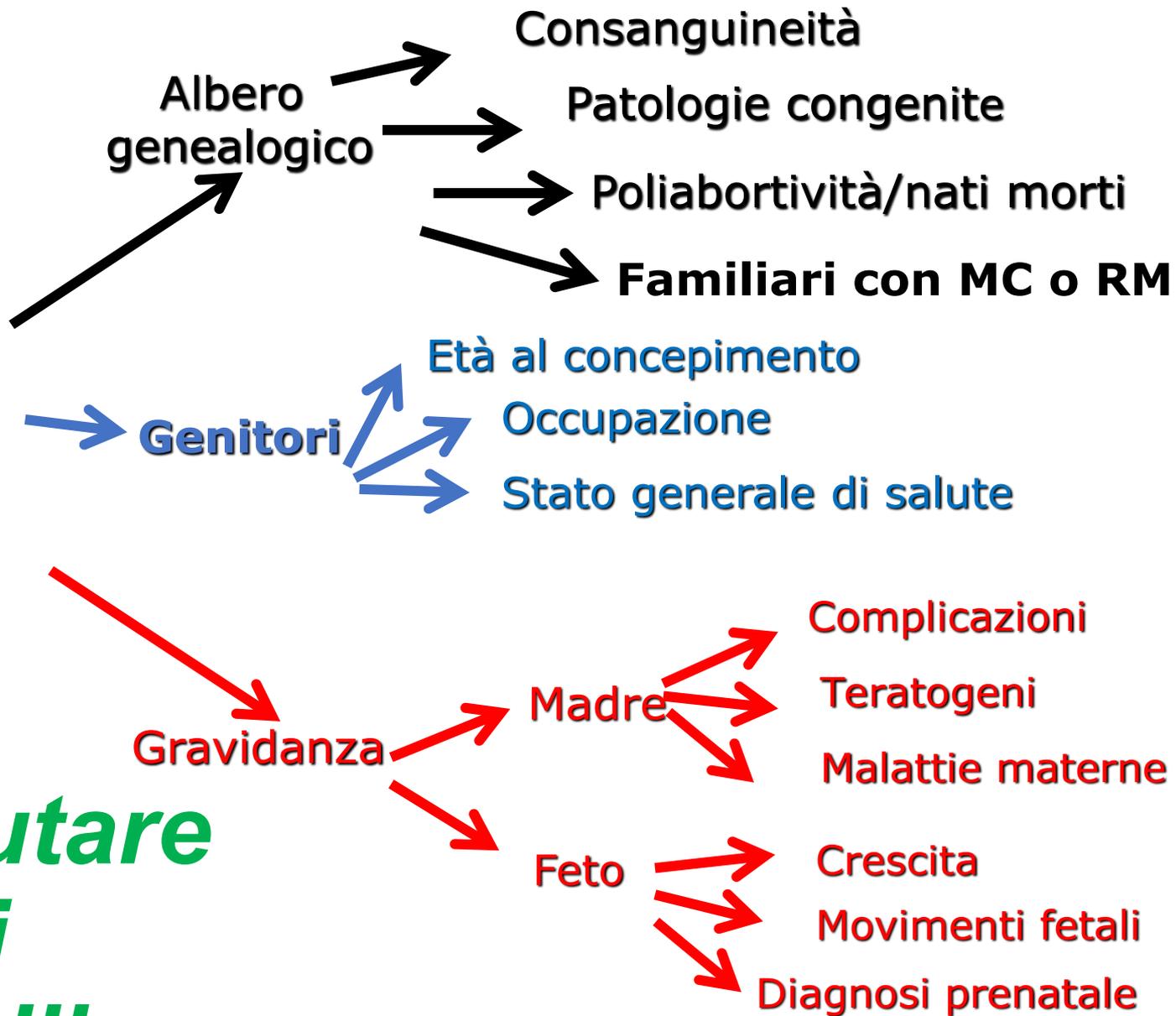


Sospetto di sindrome malformativa



Test genetici ed altri esami strumentali

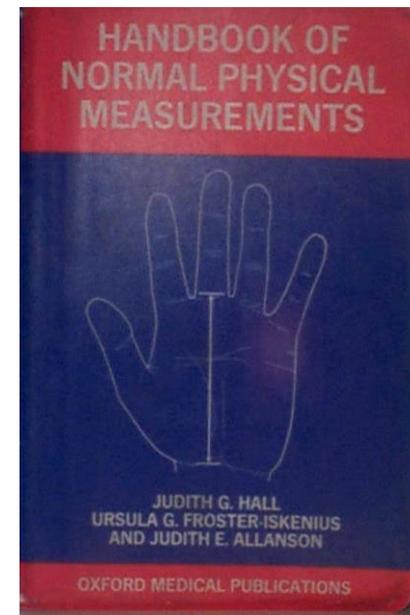
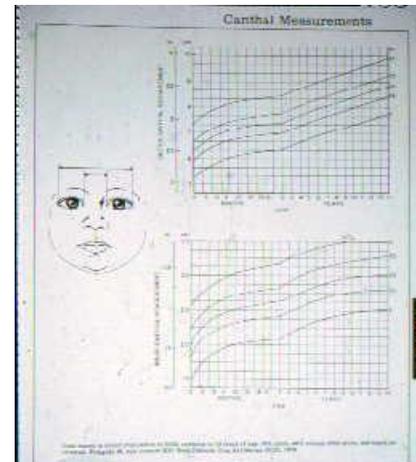
Anamnesi



Utile valutare i genitori ed i fratelli

L'esame obiettivo ...

- ✓ L'esame obiettivo deve essere **accurato e completo**
- ✓ vanno descritte tutte le **anomalie quantitative o difetti antropometrici, misurabili...**
- ✓ ma anche tutte le anomalie qualitative o **anomalie minori**



Malformazione

Alterazione strutturale di un organo o parte di esso interpretabile come **conseguenza di un'anomalia dello sviluppo embrionale che condiziona lo stato di salute psico – fisico del soggetto**, richiede un trattamento medico e/o chirurgico e/o una particolare attenzione psico-sociale

Esempi:

- spina bifida
- omfalocele
- labiopalatoschisi
- anoftalmia

Percentuale di pazienti sindromici in relazione a differenti MC maggiori

Malformazione maggiore	Percentuale di pazienti sindromici
Cardiopatía congenita	20%
Cataratta congenita	10-25%
Labio-palatoschisi	28-37%
Palatoschisi	22-47%
Anomalia strutturale renale	10-15%
Ernia diaframmatica	20%
Ipospadiá	10%
Difetto in riduzione degli arti	40%
Anomalia ano-rettale	45-50%

Dalla malformazione alla diagnosi

Correlazione fra tipologia di malformazioni congenite e sindrome

Tipologia di difetto congenito	Quadro sindromico a cui pensare
Coloboma irideo e/o nervo ottico	S. CHARGE
Sequenza di Pierre Robin	S. Stickler, microdelezione 22q11.2
Agenesia/gravi anomalie del padiglione auricolare	S. Goldenhar/Spettro OculoAuricoloVertebrale, S. di Treacher Collins
Atresia/stenosi coane	S. CHARGE
Agenesia/ipoplasia muscolo grande pettorale	S. di Poland
Agenesia radiale/pollice	Associazione VATER, S. di Fanconi
Agenesia delle ultime 3 dita/segmenti di derivazione ulnare	S. di Cornelia de Lange
Ernia diaframmatica	S. di Pallister Killian, S. di Fryns
Atresia esofagea +/- fistola tracheoesofagea	Ass. VATER, S. CHARGE
Stenosi duodenale	S. di Down
Atresia/stenosi anale	Ass. VATER, S. di Pallister Killian, S. Kabuki
Megacolon agangliare	S. di Mowat-Wilson
Anomalie vertebrali (emivertebre, vertebre a farfalla) * escluso capitolo displasie scheletriche	Ass. VATER, Spettro OculoAuricoloVertebrale, S. Alagille (vertebre a farfalla)

Dalla malformazione alla diagnosi: *correlazione fra tipo di cardiopatia e sindrome*

Tipologia di cardiopatia	Sindrome malformativa a cui pensare
Stenosi valvolare polmonare	S. Noonan, S. LEOPARD, S. CFC, S. di Alagille
Cardiomiopatia ipertrofica	S. di Noonan, S. LEOPARD, S. CFC, S. di Costello, S. di Alstrom
Stenosi sopravalvolare aortica	S. di Williams
Stenosi arterie polmonari	S. di Williams
Cardiopatia tronco-conale (per es. tetralogia di Fallot, interruzione dell'arco aortico tipo B)	S. microdelezione 22q11.2
Coartazione aortica	S. di Turner, S. Kabuki
Rabdomioma cardiaco	Sclerosi Tuberosa
Canale atrio-ventricolare	S. di Down

Anomalia minore

- Alterazione strutturale / anatomica che non condiziona lo stato di salute del soggetto, ma rappresenta soltanto una peculiarità estetica di scarsa rilevanza psicosociale
- Esempi:
 - polidattilia postassiale
 - orecchie a basso impianto
 - appendici cutanee preauricolari
 - solco palmare unico

Anomalie minori

	Marden et al. J Ped 64:357; 1964	Mehes. Akademiai Kiado 1983	Leppig et al. J Ped 110:531, 1987
Prevalenza % (n)	14.7%	17.2%	40.7 %

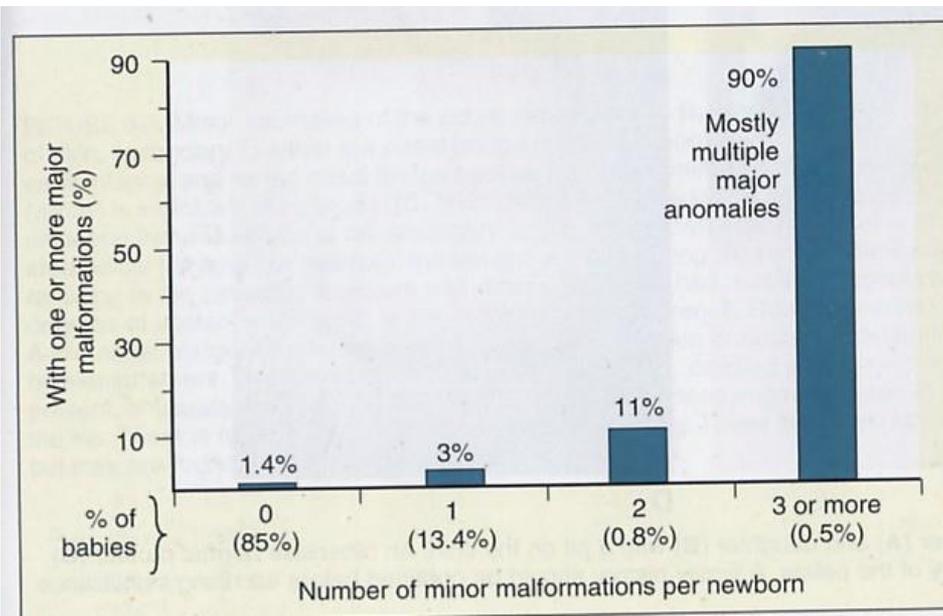


FIGURE 5-1. Frequency of major malformations in relation to the number of minor anomalies detected in a given newborn baby. (From Marden PM, Smith DW, McDonald MJ: J Pediatr 64:357, 1964, with permission.)

Alcuni esempi.....



Caso clinico: G. Davide

Anamnesi familiare:

Madre: 37 anni, **ipotiroidismo** in terapia sostitutiva,
familiarità per lussazione congenita dell'anca

Padre: 37 anni, abs

Anamnesi gravidanza:

✓ Ipertensione gravidica

✓ A 31 sett di età gestazionale riscontro di

MACROSOMIA FETALE e POLIDRAMNIOS

Alla nascita...

- ✓ Nato a 38 s.g. + 5 gg, parto **indotto, eutocico**
- ✓ Peso alla nascita= **4,140 Kg (> 95°pc)**
- ✓ Lunghezza= 53 cm
- ✓ CC = 35 cm

❖ In 1° giornata: **soffio sistolico 2/6**

→ ECG: nella norma

→ Ecocardiogramma: “ *Situs solitus, FOP con modesto shunt sin-dx (diam 4 mm). PDA con shunt Ao-Po di moderata entità. Arco aortico normodimensionato.* ”

❖ a 20 ore di vita: **IPOGLICEMIA**...resistente a somministrazione di pasto di latte... ricovero in TIN: inizia infusione di **glucosata al 10%** con apporto di glucosio di **4 mg/Kg/min**

❖ Dimesso in 8^a giornata di vita senza una diagnosi precisa

❖ A 3 mesi di vita:

Visita pediatra: *“Fronte sfuggente, padiglioni auricolari piccoli, lieve asimmetria viso (dx > sin). Macroglossia. Ritardo neuromotorio*



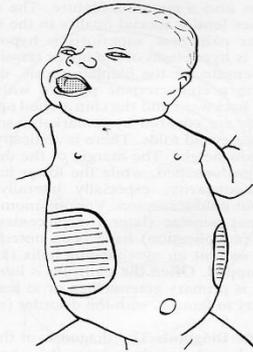
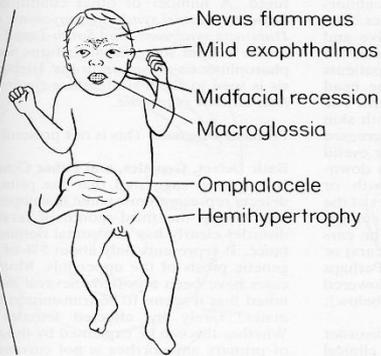
Visita NPI: *“ipotonia collo e tronco, prensione assente, capo deviato con plagiocefalia e dubbio accorciamento sternocleidomastoideo”* →
consigliata FKT

“Che vi sia sotto una sindrome?”

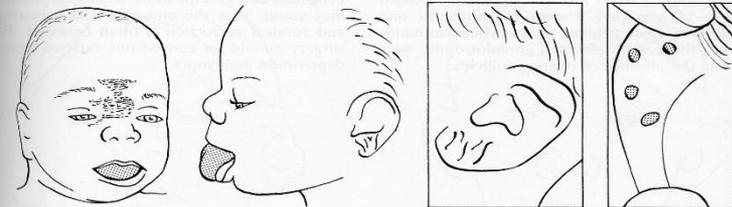
Sindrome di Beckwith-Wiedemann

Beckwith-Wiedemann Syndrome

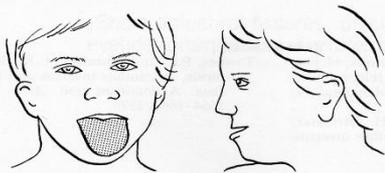
Increased birth weight and size



Enlarged kidneys and adrenals with umbilical hernia



Nevus flammeus, macroglossia, linear fissures on earlobe and punched-out depressions on posterior pinna



Older child - large tongue and prognathism

- **E**xonfalo
- **M**acroglossia
- **G**igantismo
- Ipoglicemia neonatale
- Incisure auricolari
- Visceromegalia
- Microcefalia relativa
- Angioma in regione frontale
- Emiipertrofia
- Neoplasie

Storia di Elisa

Sesso: femminile

Età: neonatale; Storia familiare: non significativa

Gravidanza: decorsa regolarmente, a parte un episodio di minaccia d'aborto (vasosuprina)

Parto: eutocico alla 40^{s.g.}

3030 g (25°-50° % ile), 47 cm
(3°-10°), 34 cm (10°-25°)

Apgar:9-9-9

Già in prima giornata si riscontrava soffio cardiaco

ecocardiogramma: tronco arterioso comune tipo
A4 + interruzione arco aortico tipo B

Storia di Elisa

In terapia con prostaglandine e quindi intervento correttivo cardiocirurgico: nel corso dell'intervento notata un' **ipoplasia timica**; nel postoperatorio 3 **episodi convulsivi** ravvicinati **attribuiti ad ipocalcemia**.

(Successivamente Ca, P e PTH sempre normali).

Storia di Elisa

Accertamenti eseguiti

Es. cromosomico: 46 XX

Studio sottopopolazioni

linfocitarie:

deplezione periferica dei T ,
espansione delle cellule NK

PTH: nella norma

Storia di Elisa

Dopo la dimissione numerosi episodi convulsivi, in presenza di normocalcemia.
EEG: all'inizio nei limiti, poi compatibile con HHE

A 15 mesi, normalizzate le popolazioni sottolinfocitarie, ma si è reso evidente grave deficit di Ig M.

La bimba ha presentato 8 broncopolmoniti ⇒ immunoglobuline + antibiotica

A 3 anni lunghezza <3°, peso eC.C=25°.

Discreto ritardo psicomotorio: non cammina, pochi bisillabi.

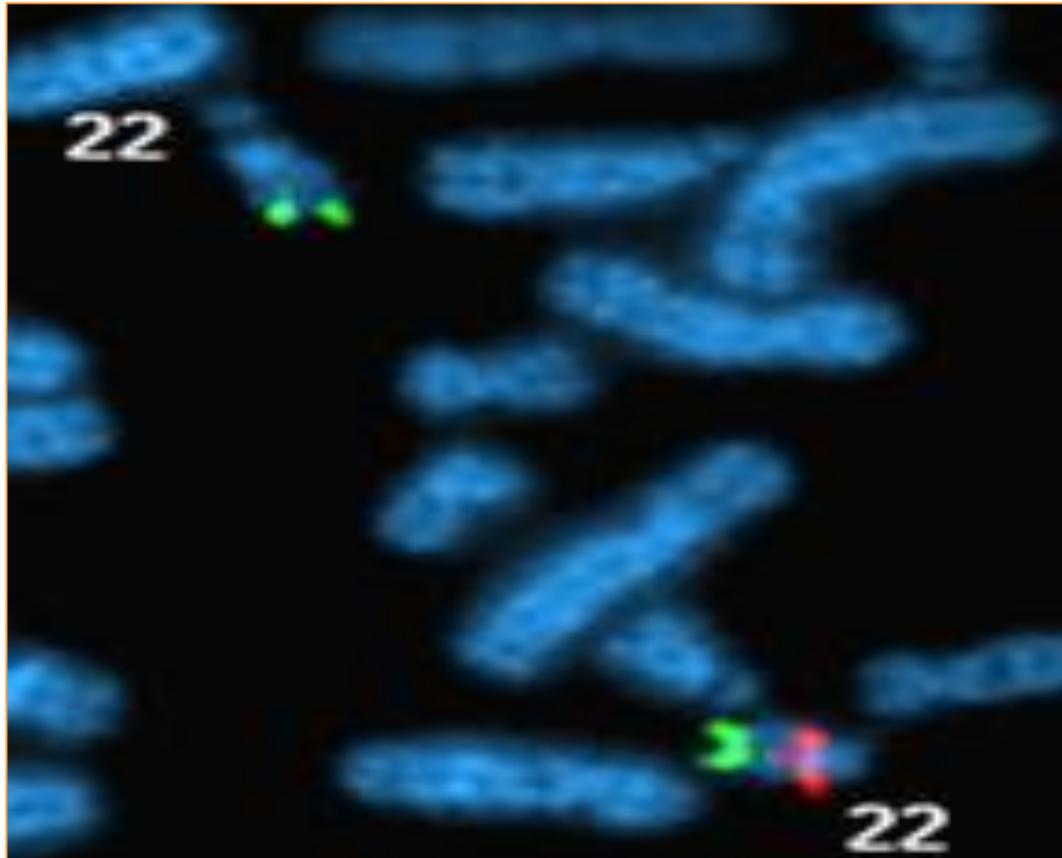
Ancora diverse crisi convulsive
RMN: atrofia cortico-sottocorticale

Le principali caratteristiche di Elisa sono :

- 1) cardiopatia troncoconale
- 2) lievi anomalie facciali
- 3) ipo/aplasia timica
- 4) Ipocalcemia
- 5) RPM
- 6) convulsioni

Che diagnosi e quindi che esame proporreste di eseguire?

FISH per Sindrome da delezione 22q11.2



Sindrome da delezione 22q11.2
(S. di Di George,
Sindrome Velo-cardio-faciale,
S. delle anomalie facciali e cono-truncali)

- C ARDIAC DEFECTS
- A BNORMAL FACIES
- T HIMIC HYPOPLASIA
- C LEFT PALATE
- H YPOCALCEMIA
- 22 CHROMOSOME 22

Storia di Anna (1)

Sesso: femminile

Storia familiare: non consanguineità, cugino paterno con SD, zia paterna e padre della probanda: ritardo del linguaggio

Gravidanza: lieve distacco di placenta. Ecografie ed indagini ostetriche riferite normali

Parto: spontaneo alla 39^a s.g. Apgar, C.C., lunghezza e peso normali per l'età gestazionale. Perinatalità nella norma. E.O. negativo

Storia di Anna (2)

^ **infanzia:** nessuna patologia di rilievo. Ha iniziato a star seduta a 6 mesi, ad andare a gattoni a 12 mesi, a camminare a 23 mesi.

Ritardo di linguaggio da subito evidente. Sviluppo staturale ponderale nella norma, **CC invece è andata gradualmente verso il 3° centile**

Valutazione genetica (3a + 4 mesi): **Nulla di rilevante da un punto di vista dismorfologico.**

2 nevi, uno alla natica dx, uno sotto il dito di un piede.

Lesioni da morso.

Durante la visita noto **numerosi movimenti afinalistici** e/o tipo tics. E' poco interessata all'ambiente e ai giochi proposti. Pronuncia solo un paio di bisillabi.

Storia di Anna (3)

RMN cerebrale: nella norma

EEG: tracciato alternante, registrato durante sonno fisiologico e veglia, caratterizzato da anomalie irritative bilaterali e simmetriche.

Esami ematochimici generali, esami metabolici di 1° livello, dosaggio Ig, esame cromosomico ad alta risoluzione: normali

Otoemissioni: nella norma

Che esame fare, a questo punto dell'iter diagnostico?

Analisi molecolare per
sindrome di Rett

*mutazione del gene MECP2,
localizzato a livello di Xq28*

Identificazione di una
mutazione R294X

Sindrome di Rett

- Va sospettata in **bambine** che presentano uno **sviluppo apparentemente normale per i primi 6-18 mesi di vita.**
- Si va gradualmente evidenziando una **microcefalia non presente alla nascita**
- Segue un periodo di arresto dello sviluppo e successivamente compare una **rapida regressione psicomotoria** (tra 1 e 4 anni di vita) con perdita delle capacità motorie e linguistiche acquisite e perdita delle interazioni sociali con contemporaneo sviluppo di **movimenti stereotipati delle mani** che vanno a sostituire l'utilizzo finalistico delle mani.

Storia di Francesca

Anamnesi familiare: non significativa

Gravidanza: decorsa regolarmente

Alla 24^a s.g. **diagnosi ecografica di idrocefalia**

Parto: T.C. alla 40^a s.g.

3220 g, 51 cm, 38.5 cm (>2DS) Apgar:7-9

E.O.: nella norma a parte la **macrocrania**

Storia di Francesca

Accertamenti eseguiti:

Eco-TAC-RMN cerebrale:

idrocefalo biventricolare,
asimmetrico con
assottigliamento del mantello
corticale, **agenesia del corpo
calloso**, massa cistica
paramediana dx
sopratentoriale

TORCH: normale

Esame cromosomico:

femminile normale

Storia di Francesca

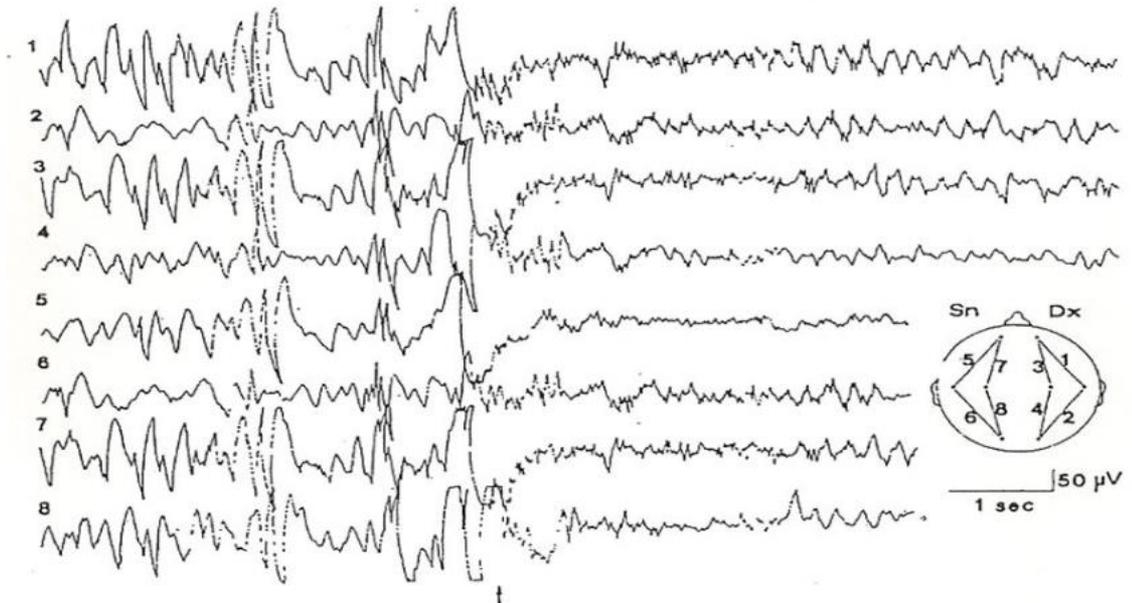
Ad 1 mese di vita asportata la massa cerebrale, diagnosticata dal patologo come cisti aracnoidea.

A 4 mesi, su indicazione del pediatra di famiglia esegue visita oculistica

Colobomi corioretinici

Storia di Francesca

A 5 mesi comparsa di crisi caratterizzate da perdita di coscienza, ipertono in estensione degli arti, anteroflessione del capo, deviazione dello sguardo e **tracciato EEG di tipo ipsaritmico**



Storia di Francesca

- Agenesia del corpo calloso
- Anomalie corioretiniche caratteristiche
- Spasmi infantili

Sindrome di Aicardi

La sindrome di Aicardi è una condizione clinica del sesso femminile, legata alla mutazioni di un gene localizzato sul cromosoma X.

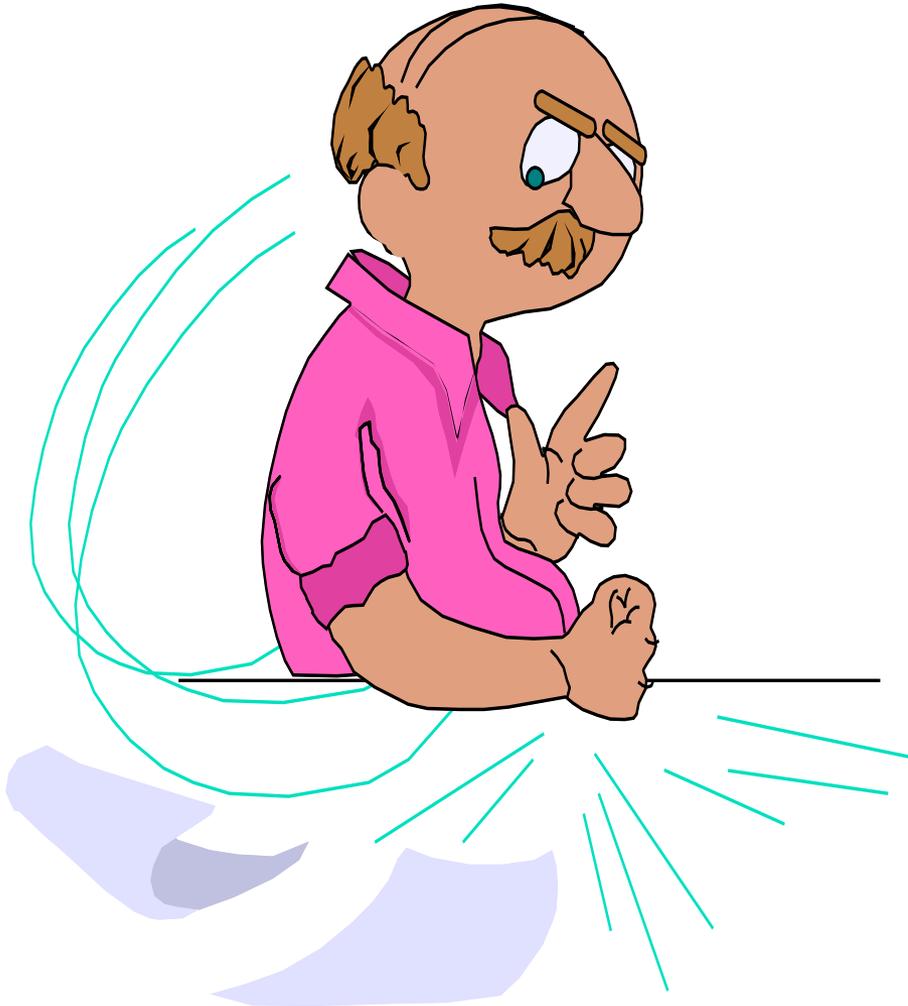
Nei maschi emizigoti comporta una letalità embrionale precoce.

A tutt'oggi non è stata ancora identificata la regione candidata sull'X.

Come organizzare un
modello assistenziale
per bambini con
malattie genetiche ad
elevata complessità
assistenziale e per le
loro famiglie?

Chi è il coordinatore dell'assistenza al bimbo con sindrome malformativi ?

Who is the boss?



NEONATOLOGO
PEDIATRA DI FAMIGLIA
PEDIATRA DI COMUNITA'
PEDIATRA GENETISTA
GENETISTA MEDICO
NEUROPSICHIATRA INFANTILE
PSICOLOGO
CHIRURGO
FISIATRA
ASSISTENTE SOCIALE

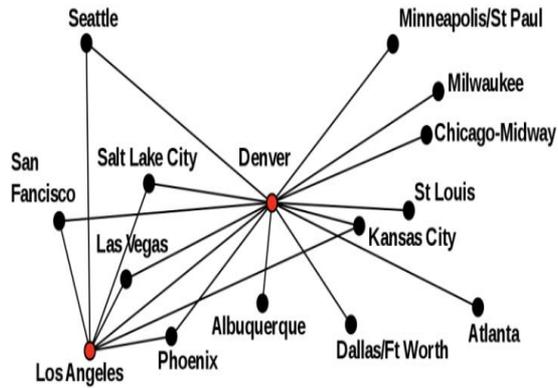
Progetto di Assistenza Integrata Ospedale-Territorio ai Bambini con Malattie Rare ad Alta Complessità*

Commissione Malattie Rare SIP/SIMGePeD :

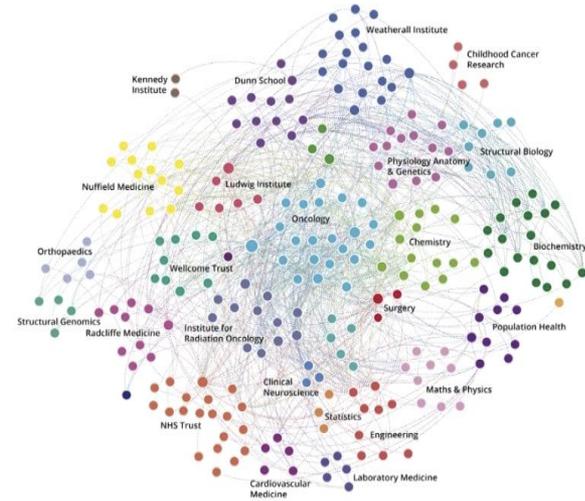
***Giovanni Corsello, Generoso Andria, Andrea Bartuli,
M.Teresa Carbone, Guido Cocchi, Giovanni Battista Ferrero,
Luigi Memo, Angelo Selicorni, Giuseppe Zampino***

* Approvato dai due Direttivi il 25/10/2011

Hub-and-Spoke



Rete



Processi gerarchici ottimizzati e veloci
Pochi collegamenti
Modello centralizzato

Processi integrati, permeabili, interconnessi
Presenza in sede o in collegamento
Rete di Reti

Assistenza Integrata Ospedale-Territorio ai Bambini con Malattie Rare ad Alta Complessità Assistenziale

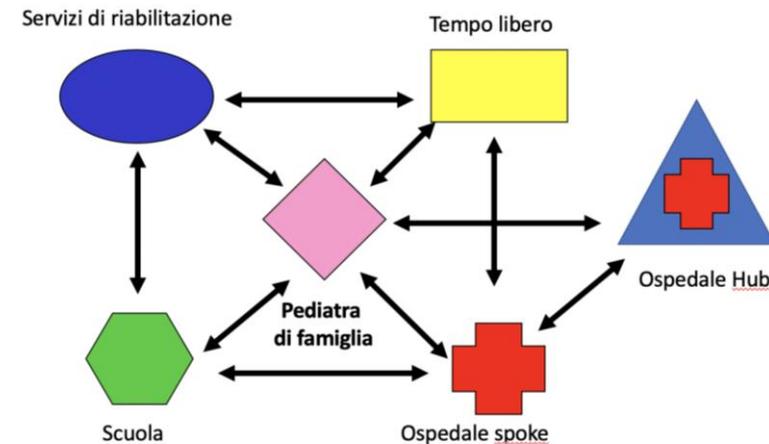
1) Il centro/presidio di riferimento

2) La rete ospedaliera

3) Le cure territoriali

➤ distretti territoriali

➤ pediatria di famiglia



Assistenza Integrata Ospedale-Territorio ai Bambini con Malattie Rare ad Alta Complessità Assistenziale: ruolo del Centro di Riferimento (1)

- il coordinamento attivo e competente degli interventi specialistici diagnostici e terapeutici
- una pronta reperibilità in caso di problematiche cliniche urgenti e la loro gestione direttamente o tramite una struttura in rete
- l'attivazione di contatti informativi di condivisione e confronto con le figure assistenziali territoriali sulla base del PAI

Il piano assistenziale individualizzato (PAI)

- Basato sulle specificità biomediche della condizione (diagnosi e prognosi) e funzionali del bambino (ICF o simili)
- Con obiettivi chiari e valutabili
- Partecipato dalla famiglia e condiviso con essa e tra i vari operatori
- Globale
- Multidisciplinare e multisettoriale
- Integrato

Elementi principali del PAI

- Diagnosi clinica e funzionale
- Controlli dell'accrescimento e sviluppo
- Interventi di medicina preventiva (prevenzione primaria) tipici dell'età evolutiva
- Trattamento (comprende la riabilitazione e la "care") precoce delle complicanze già presenti
- Diagnosi e trattamento precoce di eventuali complicanze che possono insorgere
- Identificazione precoce, sostegno o trattamento dei problemi psicologici della famiglia e del bambino

Assistenza Integrata Ospedale-Territorio ai Bambini con Malattie Rare ad Alta Complessità Assistenziale: ruolo del Centro di Riferimento (2)

- l'informazione sulle tutele sociali per il bambino e la sua famiglia ed il sostegno alla loro attivazione
- il supporto psicologico al bambino ed alla sua famiglia
- l'informazione sulle Associazioni di Famiglie

Assistenza Integrata Ospedale-Territorio ai Bambini con Malattie Rare ad Alta Complessità Assistenziale: ruolo dell' Ospedale spoke

svolge un ruolo decisivo e prezioso specie quando esiste una grande distanza tra presidio di riferimento e residenza della famiglia. I suoi compiti sono:

- la **gestione delle malattie acute ad alta complessità**, ove queste non necessitino di una competenza super specialistica
- l'**erogazione di terapie** in collaborazione con il centro di riferimento
- l'**esecuzione di alcune valutazioni cliniche, specialistiche e strumentali**, soprattutto se urgenti e/o frequenti
- la **prima gestione** delle problematiche di **emergenza**

Assistenza Integrata Ospedale-Territorio ai Bambini con Malattie Rare ad Alta Complessità Assistenziale:

ruolo delle Cure Territoriali

- Le cure territoriali prevedono come figura centrale il **pediatra di famiglia**, che, in interazione con il centro di riferimento:
 - **partecipa all'attuazione del percorso** del bambino (***patient manager territoriale***)
 - malattie acute a bassa complessità
 - **attività di prevenzione e promozione della salute**
 - **verifica la soddisfazione dei diversi bisogni assistenziali**, previsti nel PAI

Se è vero che un bambino sindromico non può guarire dalla sua condizione, è anche vero che grazie alla dedizione del suo pediatra può aumentare la qualità della sua esistenza.