

SIPEC PRESENTA
Terze
Giornate
Romane

DI
PEDIATRIA
ON LINE

4 - 6 OTTOBRE 2018

Auditorium Antonianum - Roma

UNA PRODUZIONE



ICP

Pediatria On Line



Sindromi: se le conosci, le riconosci

Dott Angelo Selicorni
U.O.C. Pediatria



Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Lariana

se la conosci



la riconosci

LA SINDROME KABUKI

PAOLA CIANCI¹, LAURA BETTINI², ANGELO SELICORNI³

¹Clinica Pediatrica, Ospedale F. Del Pante, Università dell'Insubria Varese-Cama, Varese

²Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerarda, Università Milano Bicocca, Manza

³UOC di Pediatria, ASST Lariana PO San Fermo della Battaglia, Cama

se la conosci



la riconosci

LA SINDROME DI WOLF-HIRSCHHORN

LAURA BETTINI¹, PAOLA CIANCI², ANGELO SELICORNI³

¹Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale "San Gerarda", Università Milano Bicocca, Manza

²Clinica Pediatrica, Ospedale "F. Del Pante", Università dell'Insubria Varese-Cama, Varese

³UOC di Pediatria, ASST Lariana PO San Fermo della Battaglia, Cama

se la conosci



la riconosci

SINDROME DI WILLIAMS

ANNA FORNARI¹, PAOLA CIANCI², ANGELO SELICORNI³

¹Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale "San Gerarda", Università Milano Bicocca, Manza

²Clinica Pediatrica, Ospedale "F. Del Pante", Università Insubria Varese-Cama, Varese

³UOC di Pediatria, Presidia San Fermo, ASST Lariana, Cama



EURORDIS
Rare Diseases Europe

**SURVEY OF THE DELAY IN DIAGNOSIS
FOR 8 RARE DISEASES IN EUROPE
(‘EURORDISCARE 2’)**

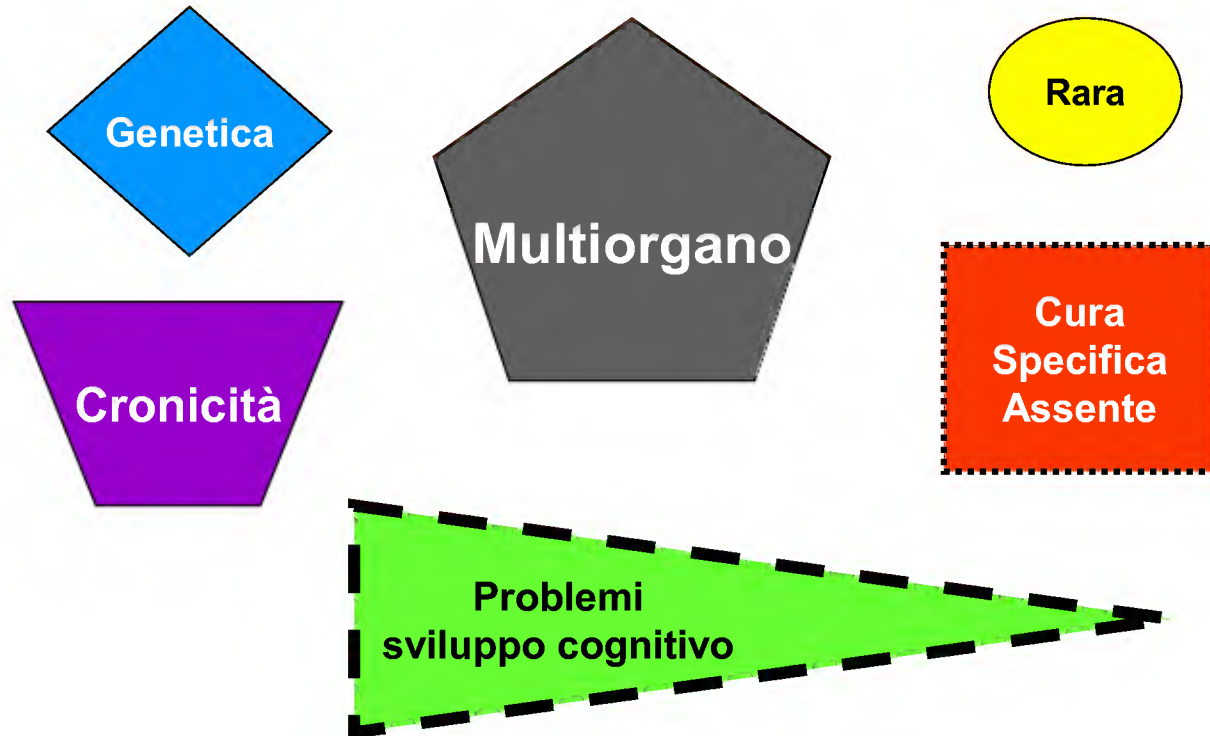
MAIN FINDINGS

- **25% of patients had to wait between 5 and 30 years** from early symptoms to confirmatory diagnosis of their disease.
- **40% of patients first received an erroneous diagnosis**, others received none. This led to medical interventions (including surgery and psychiatric treatments) that were based on a wrong diagnosis.
- **25% of patients had to travel to a different region** to obtain the confirmatory diagnosis, and 2% had to travel to a different country.
- **In 33% of cases**, the diagnosis was announced in unsatisfactory terms or conditions. In 12.5% of cases, it was announced in unacceptable ones.
- **The genetic nature of the disease was not communicated to the patient or family in 25% of cases.** This is paradoxical, given the genetic origin of rare diseases.
- **There was genetic counselling in only 50% of cases.**

Odissea diagnostica



Sindromi genetiche



CONSEGUENZE IMMEDIATE E POTENZIALI DELLA DIAGNOSI DI SINDROME GENETICA IN UN BAMBINO

- Definizione di una prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*
- Chiusura del percorso diagnostico con mancata richiesta di eventuali esami di accertamento inutili
- Definizione di un programma specifico di follow-up pediatrico
- Definizione delle potenziali complicanze mediche "sindrome specifiche" in acuto
- Definizione di un percorso riabilitativo (ove necessario) commisurato alle caratteristiche e alle potenzialità del bambino
- Attivazione di una consulenza genetica per genitori, fratelli e sorelle sane e/o altri membri della famiglia allargata
- Certificazione di malattia rara e relativa attivazione delle dovute tutele sociali
- Possibile contatto della famiglia con associazioni di genitori (ove disponibile)
- Potenziale inserimento in trial terapeutici sperimentali

Tabella 1

Marco

- Nato a termine da parto eutocico
- Gravidanza decorsa regolarmente senza nessun problema, ecografie nella norma.
- Primogenito
- Per i primi 3 mesi :
 - ottima crescita staturale - ponderale
 - ottimo sviluppo neuro motorio
 - nessun problema da segnalare

All'età di 3 mesi...

- Riscontro da parte del curante di ipotonia con lieve cianosi periorale

→ Ricovero

Ricovero Clinica Pediatrica di Monza

- Visita dermatologica: chiazze ipocromiche dorso polpaccio
 - Tac encefalo: tubercoli corticali
 - E.E.G. patologico
 - Ecocardiogramma: rhabdomiomi
- Diagnosi di Sclerosi Tuberosa

A 2 anni e mezzo...

Convulsione febbrile prolungata



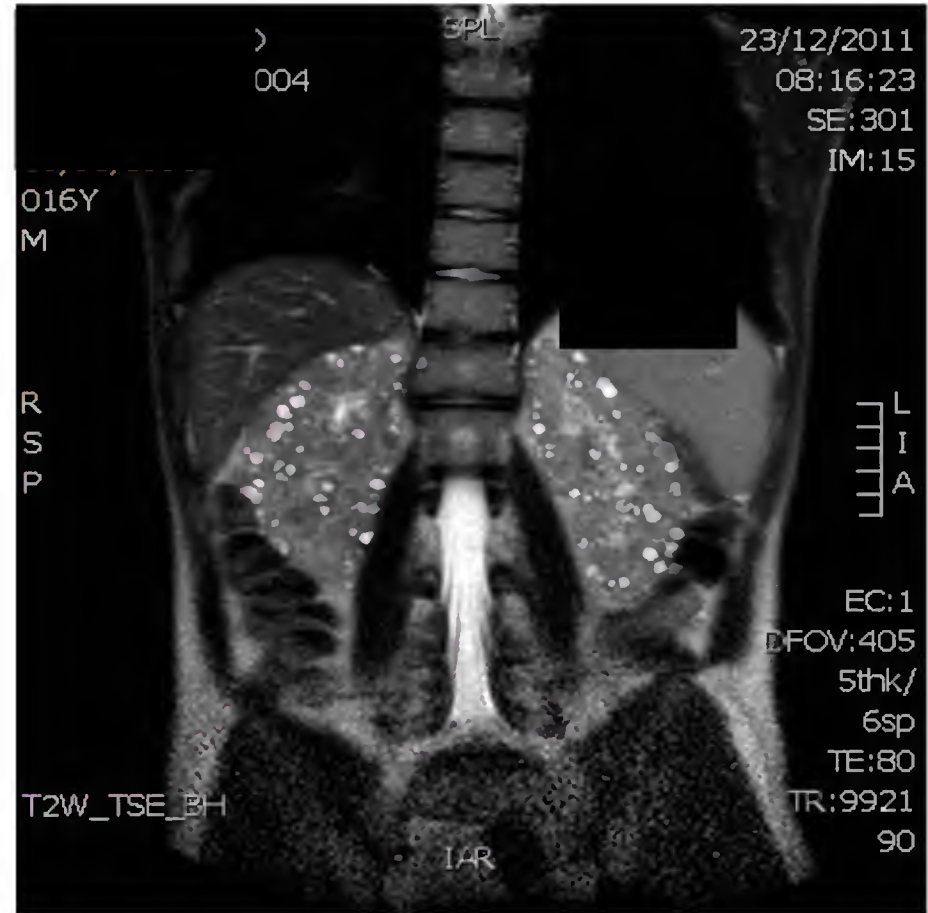
Sindrome di West

Difetto di base

- Mutazione dominante dei geni *TSC1* o *TSC2*, si ritrovano nell'85% dei pazienti
- *TSC1* 31%, *TSC2* 69%
- Ampia variabilità di espressione

Esiti

RMN addome: multiple
formazioni
rotondeggianti
subcentrimeriche in
corrispondenza del
parenchima renale
bilateralmente,
compatibili con **cisti
semplici**; altre
formazioni da riferire
in prima ipotesi ad
angiomiolipomi con
scarso adipe e
prevalente componente
muscolare → controllo
RMN a 6 mesi con mdc



Esiti

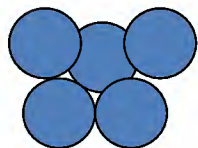
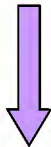
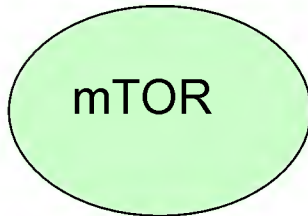
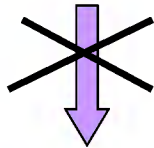
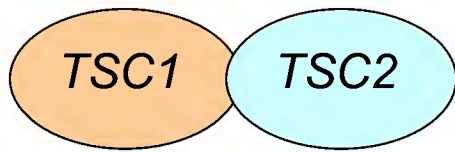
RMN encefalo:

lievemente cresciuto
il **tubero**
subependimale
localizzato a livello
del forame di Monro
- corno frontale del
VL di sx; invariati gli
altri piccoli tubercoli
subependimali

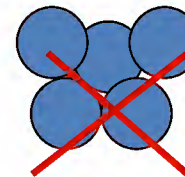
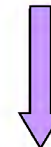
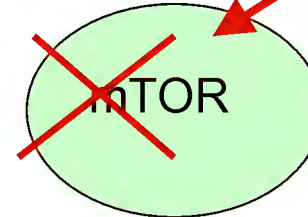
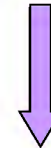
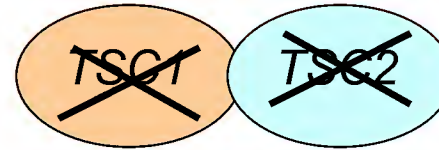


**Ci sono alternative all'intervento
neurochirurgico?**

Terapia con Everolimus

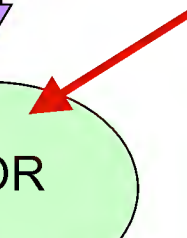


Crescita cellulare



Proliferazione cellulare

RAD001



Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study



David Neal Franz, Elena Belousova, Steven Sparagana, E Martina Bebin, Michael Frost, Rachel Kuperman, Olaf Witt, Michael H Kohrman, J Robert Flamini, Joyce Y Wu, Paolo Curatolo, Petrus J de Vries, Noah Berkowitz, Ozlem Anak, Julie Niolat, Sergiusz Jozwiak

Findings Of the original 117 randomly assigned patients, 111 were given everolimus between Aug 20, 2009, and Jan 11, 2013 (date of data cutoff); we included these patients in our longer-term analysis. Median duration of everolimus exposure was 29·3 months (IQR 19·4–33·8). Median follow-up was 28·3 months (IQR 19·3–33·0). 54 (49%) patients had a response of 50% or greater reduction in SEGA volume (95% CI 39·0–58·3), and duration of response was between 2·1 and 31·1 months (median not reached). SEGA volume was reduced by 50% or more in 39 (37%) of 105 patients at 24 weeks, 48 (46%) of 104 patients at 48 weeks, 36 (47%) of 76 patients at 96 weeks, and 11 (38%) of 29 patients at 144 weeks. Stomatitis (48 [43%] patients) and mouth ulceration (33 [30%] patients) were the most frequent treatment-related adverse events; infections were the most commonly reported treatment-related serious adverse event, occurring in 15 (14%) patients. 35 (32%) patients reported treatment-related grade 3 or 4 adverse events, the most common of which were stomatitis (nine [8%]) and pneumonia (nine [8%]). 18 (16%) patients had treatment-related serious adverse events. Six (5%) patients withdrew because of adverse events.

Interpretation These results support the longer-term use of everolimus in patients who have few treatment options and who need continued treatment for tuberous sclerosis complex and its varied manifestations. Reduction or stabilisation of tumour volume with everolimus will hopefully provide long-term clinical benefit in patients with SEGA.

Lancet Oncol 2014; 15: 1513–20 Published Online November 10, 2014
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70489-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70489-9)

Diagnosi e stabilizzazione emotiva

- **Validation** => la diagnosi globale fornisce credibilità alla diagnosi di ID
- **Information** => la diagnosi fornisce indicazioni circa le attese e dà speranza per futuri trattamenti
- **Procuring services** => la diagnosi permette di ottenere servizi ed aiuti (es a scuola)

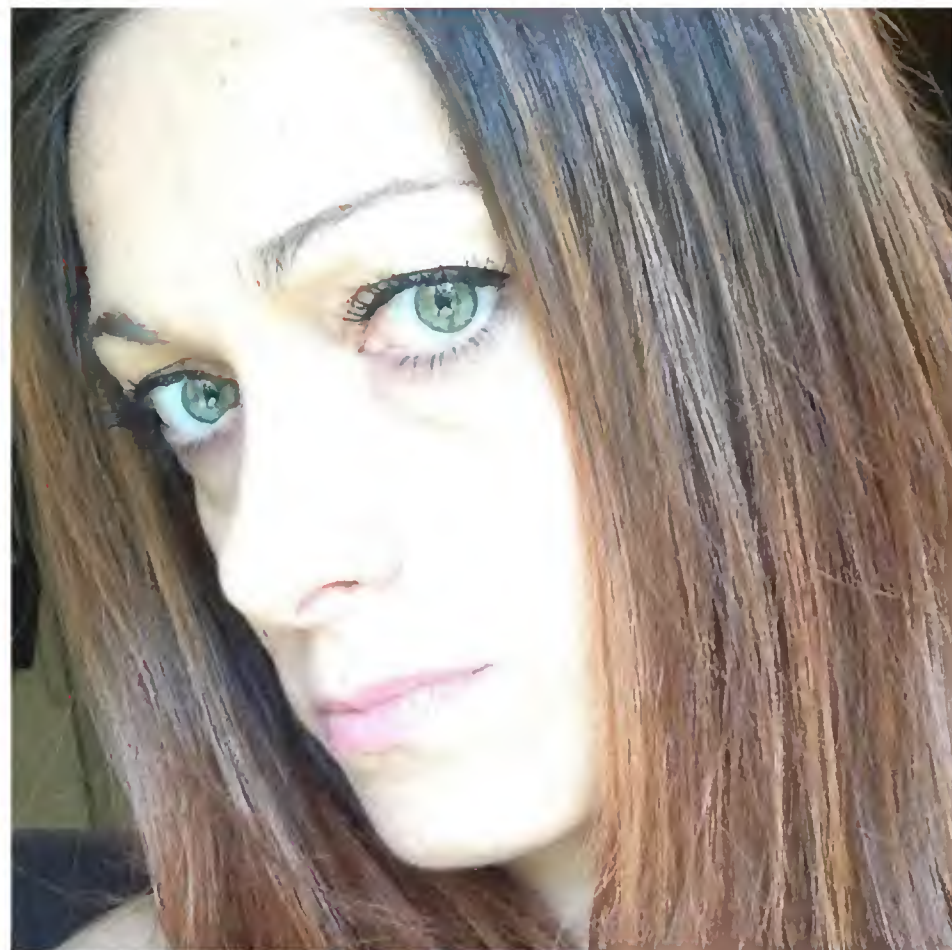
Diagnosi e stabilizzazione emotiva

- **Support families** => dando accesso a gruppi di supporto genitoriali
- **Need to know** => grande variabilità nella necessità di sapere «perché»
- **Prenatal testing** => la diagnosi permette di impostare una possibile diagnosi futura

Impatto emotivo della «diagnosi»

- Il «perché» a volte è molto più profondo ed irraggiungibile (perché a me ? che senso ha questo figlio e questa vita ?)
- Se c'è il rischio di identificare malato e malattia, se mio figlio è la sua condizione il «nome» diventa fondamentale. Chi è mio figlio ?

Uele e Cinzia





MALATTIE SENZA DIAGNOSI

Sono malattie genetiche sconosciute: senza un nome, senza una causa biologica nota, senza nessuno che le studi.

Non si sa come evolveranno e se esiste una terapia.

Accedi ora al programma "Malattie Senza Diagnosi"

Il nostro sito web utilizza i cookie per assicurarti la migliore esperienza di navigazione.

Se desideri maggiori informazioni sui cookie accedi alla nostra [Cookie Policy](#)

[Chiudi Dettagli](#)

«Il mostro ora ha un nome»



Il pediatra e le sindromi nella pratica: dal dire al fare

SARA CASAGRANDA¹, CHIARA FOSSATI¹, MATTEO TAIANA¹, FEDERICA ZANETTO², LAURA MAURI², ANGELA BIOLCHINI²,
MARIA LETTIZIA RABBONE², ANGELO SELICORNI¹

¹UOS di Genetica Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Monza

²Pediatra di libera scelta, Provincia di Monza e Brianza

Results - *On a cohort of about 100,000 patients, followed by 101 paediatricians, 896 children (1/111 = 0.9%) have a complex clinical disease; most of these patients are affected with a specific genetic syndrome, already diagnosed or only suspected. 0.14% of them (at minimum 1 for every pediatrician) used daily one or more medical devices. Paediatricians need to visit them once on 70 days. The main difficulties reported by the surveyed colleagues in the work with these patients are related to the production of the bureaucratic documentation and to the communication with expert centers or with single specialists.*

Conclusions - *The survey underlines the great epidemiologic relevance of these "special patients" if considered as a unique category, the substantial role of general pediatricians in their care pathway and the absolute need of improving communication between paediatricians and expertise centers.*

**DISTRIBUZIONE PER CLASSI EZIOLOGICHE DEI BAMBINI
CON MALATTIA COMPLESSA
(seguiti dai 101 pediatri intervistati)**




Tipo di condizione	N° pazienti	% sul totale dei pazienti con malattia complessa	% sul totale degli assistiti
Sindrome genetica definita	214	23,9 	0,20
Sindrome di Down	144	16,0 	0,15
Cardiopatologia congenita complessa	130	14,5	0,14
Sospetta sindrome genetica non ancora classificata	120	13,4 	0,12
Labio/Palatoschisi isolata	91	10,2	0,09
Malattia metabolica ereditaria	72	8,0	0,07
Malattia neuromuscolare	56	6,3	0,06
Malformazione cerebrale complessa	50	5,6	0,05
Spina bifida	19	2,1	0,02
TOTALE PAZIENTI	896		0,9%

Tabella 1



Riconoscibilità

45-35%

Non diagnosticate
Ultra -Rare

1:2.000.000

55-65%

← Marshall Smith 1:1.000.000

← Rubinstein Taybi 1:100.000

← Cornelia de Lange 1:50.000

← Smith Magenis 1:25.000

← Angelman 1:20.000

← CHARGE 1:10.000

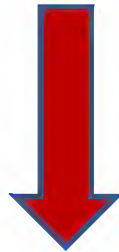
← Down 1:1.000



E' compito del pediatra di famiglia fare diagnosi di malattia rara/sindrome genetica ?

Certamente NO MA

il pediatra di famiglia è il medico che, per ruolo istituzionale, segue più da vicino l'evoluzione del bambino



sentinella preziosa per individuare segni di allarme anche molto generici

Obiettivi per il pediatra di famiglia

- 1) **Avere un dubbio diagnostico generico ed indirizzare ad un approfondimento**
- 2) **Porre un sospetto diagnostico specifico da confermare con test mirati per le diagnosi più "comuni"**

Come può presentarsi un quadro sindromico ?

- Paziente affetto da quadro plurimalformativo già evidenziato alla nascita ma non ancora inquadrato
- Paziente affetto da una singola malformazione maggiore (es cardiopatia congenita) che sviluppa successivamente altre problematiche cliniche maggiori (a livello di crescita, sviluppo o a livello funzionale)
- Paziente affetto da ritardo di sviluppo psicomotorio

Come può presentarsi un quadro sindromico ?

- Paziente affetto da un deficit funzionale **specifico** (es ipoacusia, ipovisione) o epilessia
- Paziente con accrescimento e sviluppo psicomotorio normali con **tratti somatici atipici**
- Paziente con **anomalie di accrescimento** in difetto o in eccesso apparentemente isolate
- Paziente con **macro o microcefalia** apparentemente isolata

Problemi speciali

Approccio metodologico “di base” al bambino con sospetta sindrome malformativa

PAOLA CIANCI¹, FEDERICA ZANETTO², ANGELA BIOLCHINI², ANGELO SELICORNI³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Insubria di Varese-Como, Clinica Pediatrica Ospedale F. Del Ponte, Varese;

²Pediatra di famiglia, ASL Monza Brianza; ³UOS di Genetica Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica, Monza

Lettera nuova della lingua

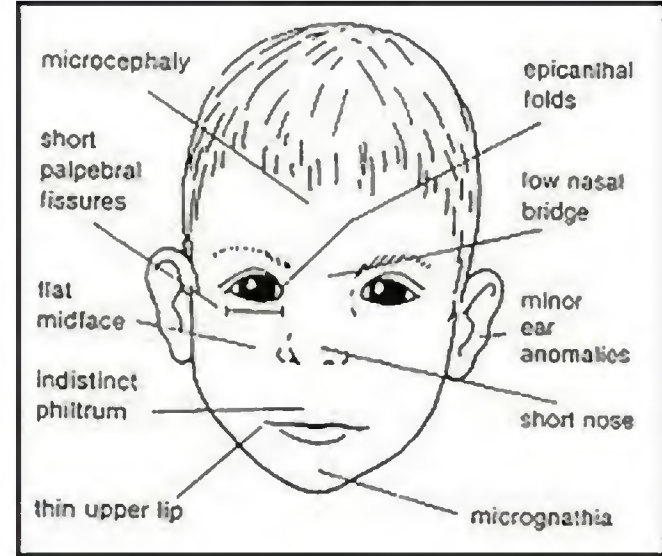
Rigoroso approccio metodologico

- Anamnesi familiare gravidica e neonatale
- Andamento crescita
- Presenza di malformazioni maggiori
- Presenza di problematiche mediche «maggiori»
- Andamento dello sviluppo psicomotorio
- Esame obiettivo dismorfologico

A proposito di dati anamnestici

- Non dimenticare mai:
 - Il problema dell'assunzione di **alcool materno** (FAS o ARDS) per cui **NON C'E' SOGLIA DI SICUREZZA**
 - La possibilità di **PKU** materna
 - Solo alcuni specifici **farmaci** (es anticonvulsivanti) hanno una teratogenicità nota

Fetal alcohol syndrome



Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders

H. Eugene Hoyme, MD,^{a,b} Wendy O. Kalberg, MA, LED,^c Amy J. Elliott, PhD,^a Jason Blankenship, PhD,^{a,†} David Buckley, MA,^c Anna-Susan Marais, B Cur Nursing,^d Melanie A. Manning, MD,^e Luther K. Robinson, MD,^f Margaret P. Adam, MD,^g Omar Abdul-Rahman, MD,^h Tamison Jewett, MD,ⁱ Claire D. Coles, PhD,^j Christina Chambers, PhD, MPH,^k Kenneth L. Jones, MD,^k Colleen M. Adnams, MBChB,^l Prachi E. Shah, MD,^m Edward P. Riley, PhD,ⁿ Michael E. Charness, MD,^o Kenneth R. Warren, PhD,^p Philip A. May, PhD^{a,c,q}

Specific Presenting Symptoms and/or Signs Consistent with Prenatal Alcohol Exposure

Prenatal Alcohol Exposure Documented¹

Prenatal Alcohol Exposure Not Documented¹

Dysmorphology Facial Evaluation²

Dysmorphology Facial Evaluation²

Neuropsychology Evaluation²

Neuropsychology Evaluation²

Neuropsychology Evaluation²

Other Diagnosis

↓Ht and/or Wt	↓OFC	Diagnosis
+	+	FAS
+	-	PFAS
-	+	
-	-	

Other Diagnosis

ARND

Evaluate for Major Malformations²

Alcohol Related Birth Defects

Other Diagnosis

↓Ht and/or Wt	↓OFC	Diagnosis
+	+	FAS
+	-	PFAS
-	+	
-	-	Other Diagnosis

Other Diagnosis

A proposito di dati gravidici

- Non dimenticare mai:
 - una malformazione maggiore fetale ecograficamente dimostrata è "isolata" solo dopo la nascita
 - La presenza di aumento della plica nucale in un feto con cariotipo normale non esclude la possibilità di una sindrome monogenica (es S. di Noonan)

PRENATAL DIAGNOSIS

Prenat Diagn 2010; **30**: 93–102.

Published online 13 January 2010 in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pd.2396

REVIEW

Increased nuchal translucency in euploid fetuses—what should we be telling the parents?

C.M. Bilardo^{1*}, E. Timmerman¹, E. Pajkrt¹ and M. van Maarle²



Esame obiettivo dismorfologico



Valutazione della conformazione generale del viso	Rotondeggiante, allungata, triangolare, asimmetrica
Impressione generale inerente i tratti somatici	Tratti fini, accentuati ecc..
Valutazione della attaccatura anteriore e posteriore dei capelli	Alta o bassa
Valutazione frontale e laterale della fronte	Ampiezza, prominenza, sfuggenza, simmetria
Descrizione della regione oculare	Caratteristiche di sopracciglia e ciglia, valutazione della distanza tra i globi oculari, eventuale inclinazione delle fessure palpebrali, eventuali anomalie palpebrali
Valutazione frontale e laterale della regione nasale	Analisi globale e delle singole parti (radice, punta, ali nasali , columella)

Descrizione della regione auricolare

Impianto e rotazione dei padiglioni, conformazione del padiglione globale e delle sue componenti (elice, antielice, conca, lobulo), presenza di appendici o fistole pre auricolari

Descrizione della regione mediana del viso

Appiattimento, conformazione delle guance

Descrizione del filtro (regione tra il naso ed il labbro superiore)

Lunghezza, conformazione

Descrizione della bocca

Dimensioni della bocca, conformazione delle labbra e delle commessure labiali

Valutazione frontale e laterale della regione mandibolare

Ipoplasia, prominenza, retrazione

Elements of Morphology: Standard Terminology for the Head and Face

Judith E. Allanson,^{1*} Christopher Cunniff,² H. Eugene Hoyme,³ Julie McGaughan,⁴
Max Muenke,⁵ and Giovanni Neri⁶

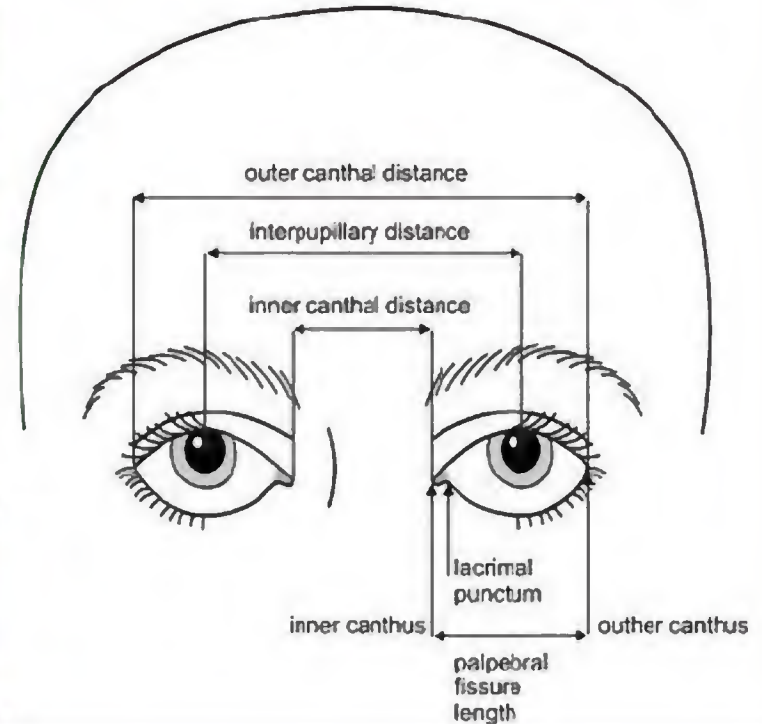
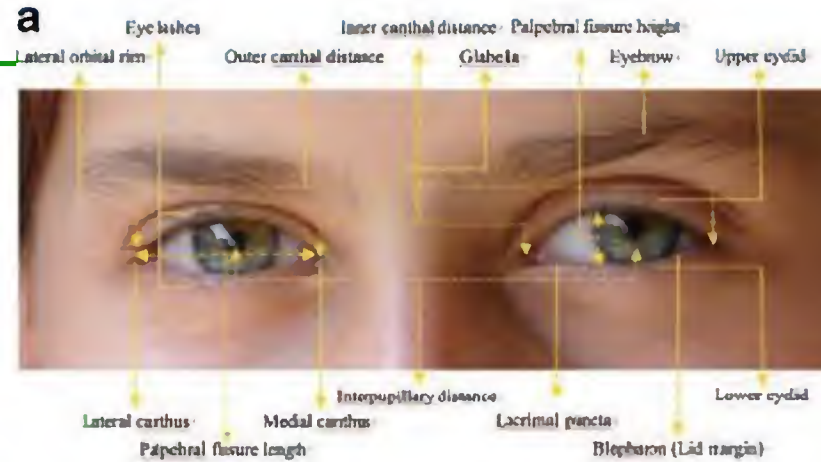
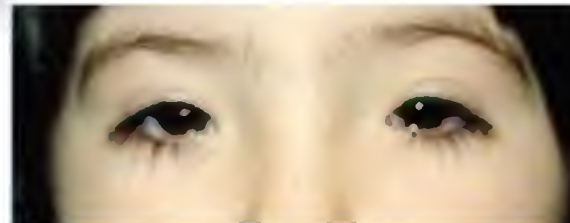
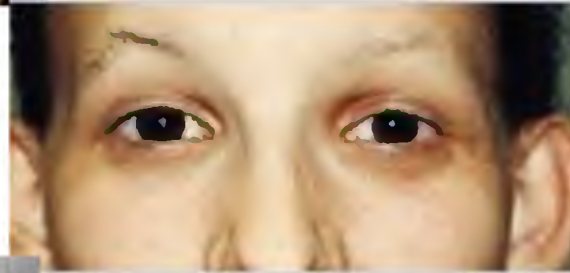
Elements of Morphology: Standard Terminology for the Periorbital Region

Bryan D. Hall,^{1*} John M. Graham Jr.,² Suzanne B. Cassidy,³ and John M. Opitz⁴

Elements of Morphology: Standard Terminology for the Nose and Philtrum

Raoul C.M. Hennekam,^{1,2*} Valerie Cormier-Daire,³ Judith G. Hall,⁴ Károly Méhes,⁵ Michael Patton,⁶
and Roger E. Stevenson⁷

Elements of Morphology: Standard Terminology for the Periorbital Region



CHECK LIST PER VALUTARE LA PROBABILITÀ CHE UN BAMBINO NECESSITI DI UNA VALUTAZIONE IN AMBITO DI GENETICA CLINICA

- L'anamnesi familiare ha mostrato elementi di allarme?
- Vi sono dati gravidici "sospetti"?
- L'accrescimento prenatale e postnatale è adeguato?
- Il valore di circonferenza cranica è nella norma ed è proporzionato alla lunghezza/altezza del bambino?
- Sono presenti malformazioni degli organi interni?
- Lo sviluppo psicomotorio è adeguato?
- Sono evidenti problemi neurofunzionali?
- L'aspetto del bambino è "dismorfico"?

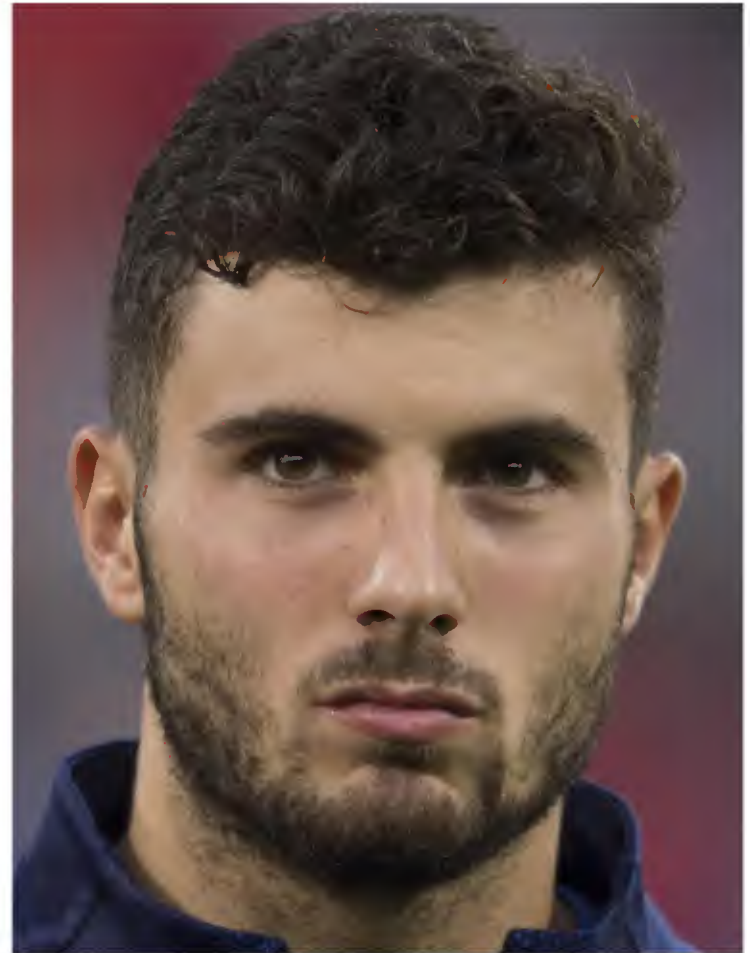
**Più facilmente=> riconoscimento
o sospetto gestaltico**



Si riconosce ciò che si conosce



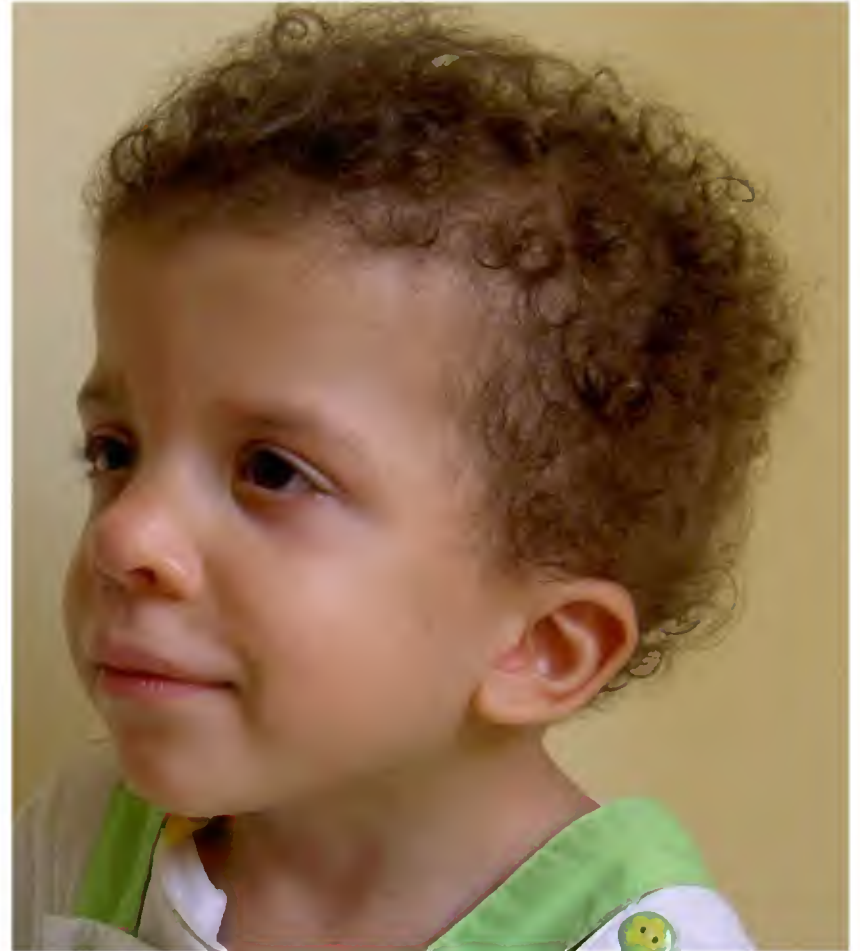
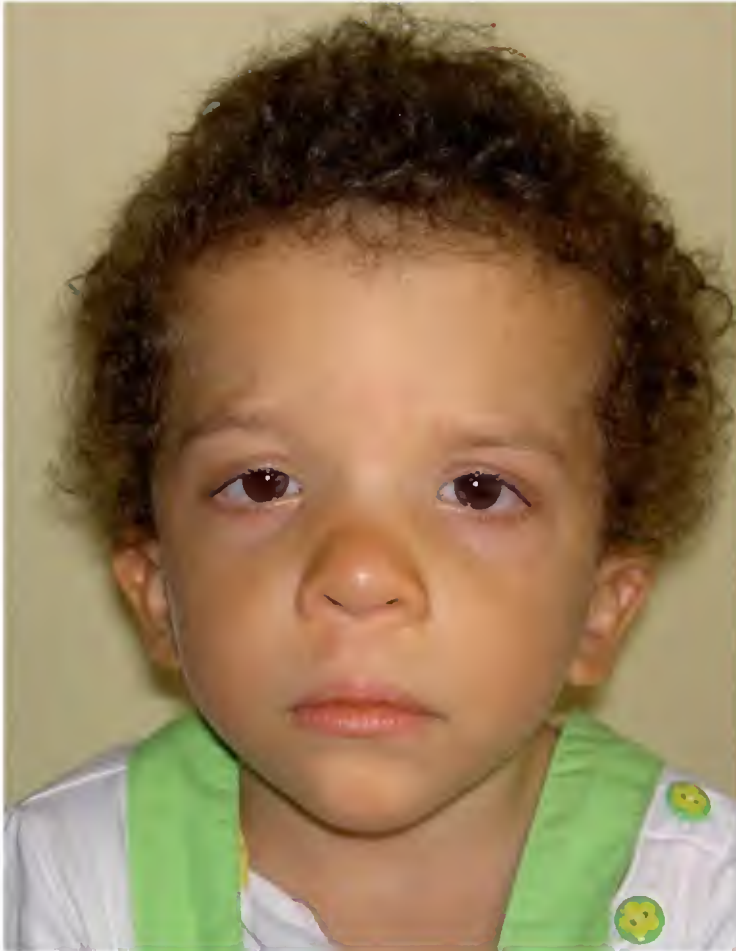
Si riconosce ciò che si conosce



**Ricerca di
coerenza tra
«viso», resto del
corpo e storia
clinica**



S. di Noonan



Mi aspetto anche.....

- **Accrescimento staturale-ponderale** => ai limiti inferiori di norma o <3%
- **Cuore** => presenza di stenosi polmonare o di cardiomiopatia ipertrofica
- **Torace** => presenza di pectus excavatum
- **Sviluppo psico-intellettuale** => al massimo lievi difficoltà

Simone 17 anni, Milano

- Ritardo di sviluppo psico-intellettivo lieve moderato => problema autistico ?
- Accrescimento regolare
- Ernia ombelicale
- Ernia inguinale sinistra operata e recidivata
- Ipotiroidismo subclinico

S. di Williams



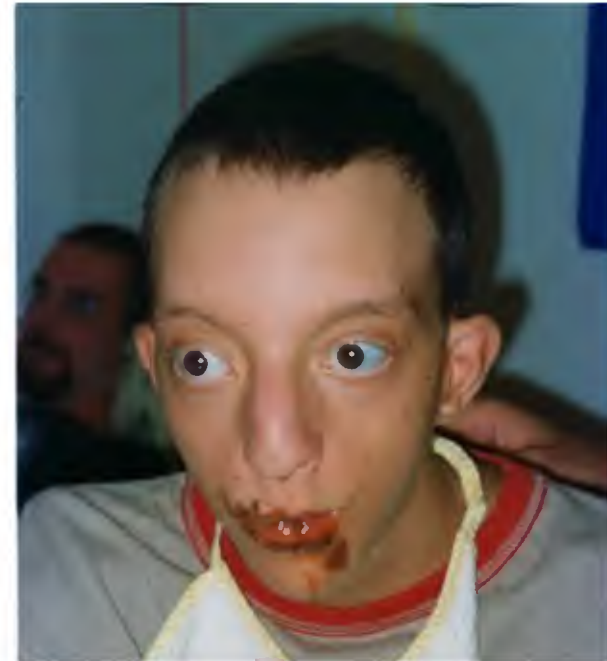
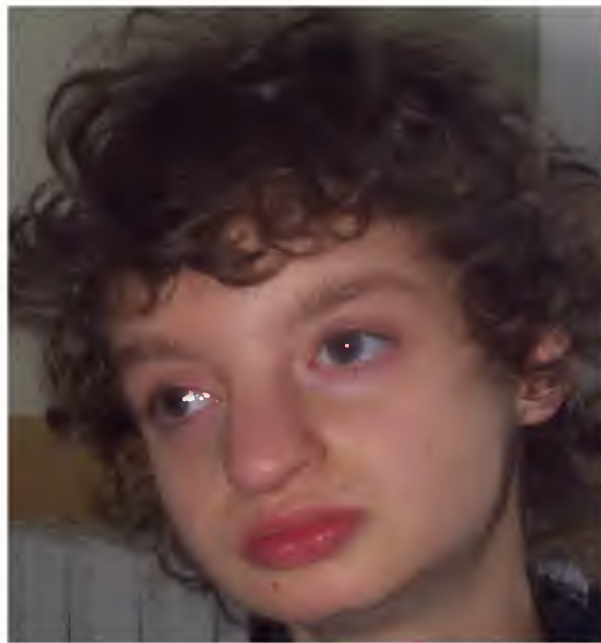
Possibili problemi associati

- Cuore=> 80% cardiopatia (spt SVAS)
- Accrescimento ai limiti inferiori di norma/nella norma
- Ritardo PM lieve moderato
- Carattere iperverbale e socievole

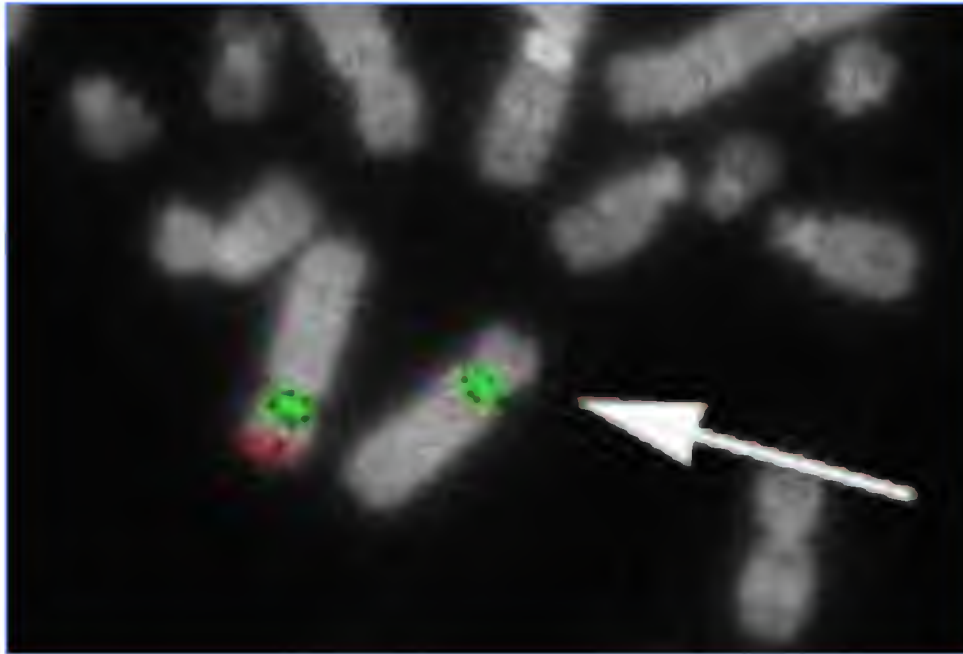
Sofia

- Scarso accrescimento staturponderale
- Ipotonia
- Ritardo psicomotorio
- DIA in follow-up clinico
- Epilessia

Sindrome di Wolf



S. di Wolf



Possibili problemi associati

- Epilessia a volte "cattiva"
- Cardiopatia congenita
- Anomalie genito-urinarie
- Accrescimento staturo-ponderale significativamente ridotto
- Sviluppo PM ritardo moderato - grave



LA SINDROME DI WOLF-HIRSCHHORN

LAURA BETTINI¹, PAOLA CIANCI², ANGELO SELICORNI¹

¹Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale "San Gerardo", Università Milano Bicocca, Monza

²Clinica Pediatrica, Ospedale "F. Del Ponte", Università dell'Insubria Varese-Como, Varese

¹UOC di Pediatria, ASST Lariana PO San Fermo della Battaglia, Como

Stefano è ormai un giovane adulto e da anni è seguito dall'ambulatorio di Genetica Clinica. Quando è nato, piccolo per l'età gestazionale, i neonatologi che lo hanno visitato hanno notato dei tratti del volto particolari e la presenza di un soffio cardiaco. Hanno subito eseguito un ecocardiogramma che mostrava una stenosi valvolare polmonare, che è stata corretta chirurgicamente o un anno di vita. Il quadro si è complicato pochi mesi dopo la nascita, quando, dopo un primo episodio di convulsione febbrile, sono comparse altre crisi epilettiche: i neuropsichiatri infantili hanno spiegato ai genitori che si

trottava di epilessia mioclonica e hanno prescritto una terapia farmacologica con acido valproico. Stefano cresceva poco e non acquisiva le tappe di sviluppo in epoca corretta; per un grave ritardo psicomotorio ha eseguito un percorso di fisioterapia. Sembrava sentire i suoni senza difficoltà ma aveva problemi di vista: un grave strabismo. È stato in follow-up nefrologico per monitorare la displasia cortico-midollare che è stata diagnosticata nei primi mesi di vita: a oggi il quadro ecografico è stabile e anche i valori plasmatici di funzionalità renale rimangono nei limiti di norma.



Figura 1. Stefano all'età di 1 mese (A), 3 mesi (B), 3 anni (C) e 9 anni (D): da notare i tratti tipici del volto definito "a elmo greco" (E).

**Diagnosi gestaltica: sindrome di Wolf-Hirschhorn.
Un viso austero... come i guerrieri dell'antica Grecia**

Aurora

- Stenosi aortica
- Accrescimento regolare
- Sviluppo PM borderline
- Modesta IpoCa
- Anomalia di Chiari

S.da microdelezione 22q11.2

- Cardiopatía congenita (Fallot, arco aortico interrotto, 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

**Modesto IUGR, no malformazioni,
lieve ipotono assiale**



Sindrome di Cornelia de Lange



Possibili problemi associati

- Scarso accrescimento postnatale
- Mani e piedi piccoli /limb reduction
- Cardiopatia
- Ipoacusia
- RGE
- Malformazioni genito-urinarie

S. Kabuki



Possibili problemi associati

- Malformazioni (cardiache, anorettali, genito-urinarie, palato)
- Epilessia
- Ipoacusia
- Telarca precoce
- Ritardo psicomotorio solitamente lieve moderato



LA SINDROME KABUKI

PAOLA CIANCI, LAURA BETTINI*, ANGELO SELICORNI†

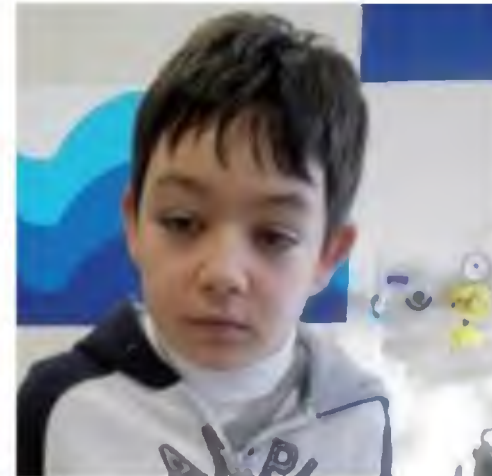
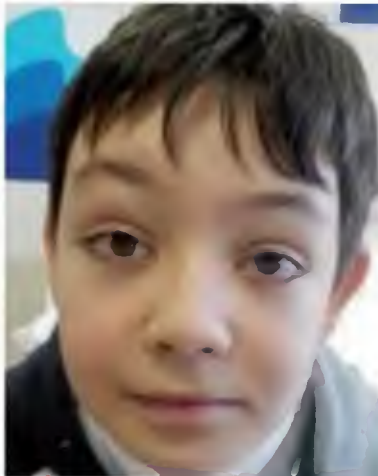
*Clinica Pediatrica, Ospedale F. Del Ponte, Università dell'Insubria Varese-Como, Varese

†Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Università Milano Bicocca, Monza

‡UOC di Pediatria, ASST Lariano 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 compensa; mastra inoltre una condizione di ipoacusia neurosensoriale destra in follow-up audiologico. La mamma, in occasione della nostra prima valutazione, ci spiegò 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!

Sindrome di Treacher Collins



Cosa ci aspettiamo

- Sviluppo psicomotorio adeguato
- Ipoacusia trasmissiva
- Atresia/stenosi coanale
- Accrescimento staturo-ponderale adeguato salvo difficoltà alimentari

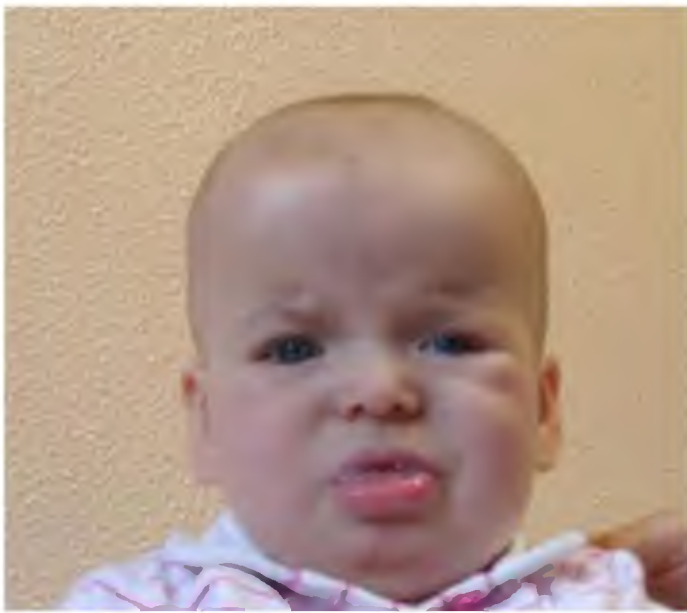
S di Goldenhar / Spettro OAV

- Crescita normale
- Sviluppo PM adeguato
- Asimmetria del viso
- Anomalie dell'orecchio esterno
- Tags preauricolari
- Schisi commesura labiale
- Anomalie vetrebrali
- Dermoidi epibulbari

**Esistono alcune anomalie minori
che possono essere di grande
aiuto diagnostico**



S. di Pallister Killian

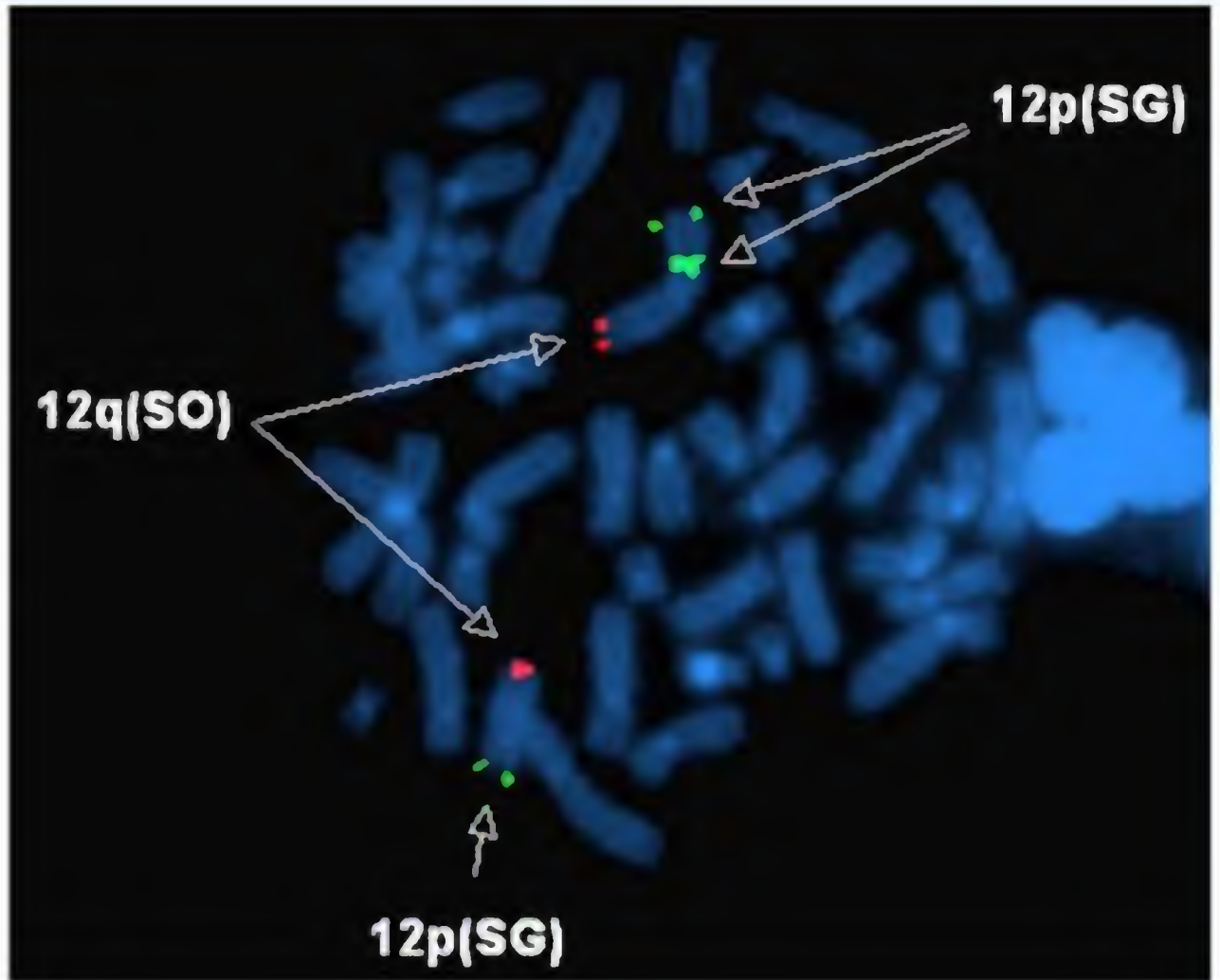


Possibili problemi associati

- Malformazioni maggiori (cuore, anorettali, SNC ecc.)
- Epilessia
- Ipoacusia conduttiva e NS
- Ritardo PM solitamente grave



12



se la conosci



la riconosci

LA SINDROME DI PALLISTER-KILLIAN

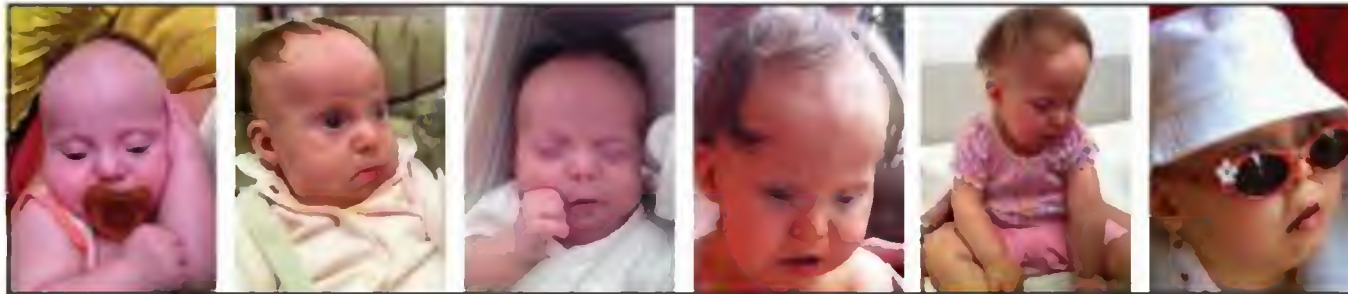
LAURA BETTINI¹, SILMA TAJE², ANGELO SELICORNI¹

¹Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale "San Gerardo", Università Milano Bicocca, Monza

²Unità Operativa Complessa di Pediatria, ASST Lariana, Como

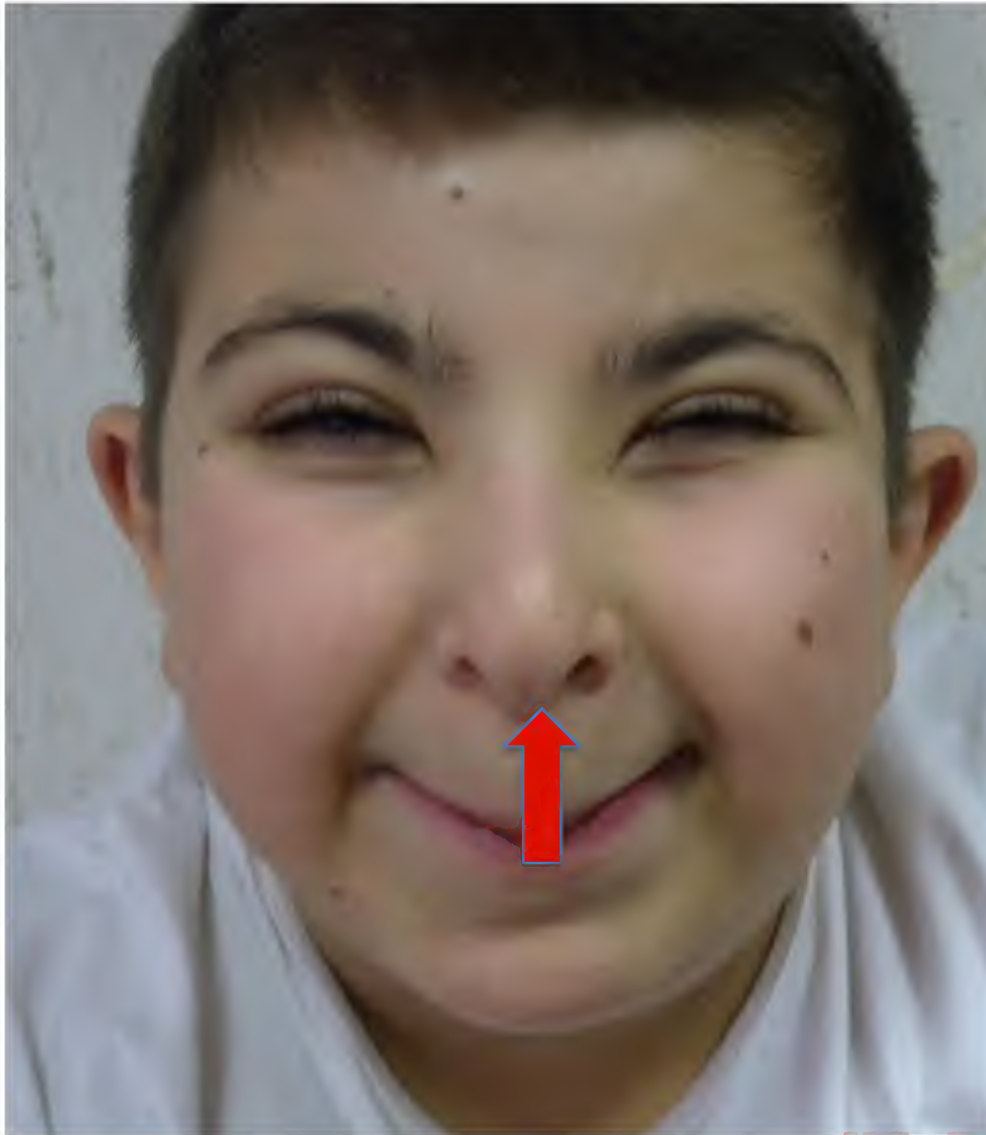
Roberta è la primogenita di una coppia di genitori sani non consanguinei. La gravidanza è decorsa regolarmente. Parametri auxologici alla nascita nella norma. È però subito evidente un franco ipotono assiale, una atresia anale con fistola retto-vestibolare (che viene corretta chirurgicamente) e un dotto di Botallo pervio con shunt bidirezionale. Le otoemissioni mostrano un fail bilaterale; successivi accertamenti dimostreranno una ipoacusia neurosensoriale di gravità media. Roberta presenta anche dei tratti del viso accentuati, un profilo appiattito, ma soprattutto una fronte alta con marcata alopecia fronto-temporale con ciglia e sopracciglia rade. Le narici sono anteverse, la bocca è larga con angoli rivolti verso il basso e labbro superiore prominente. Seguiamo Roberta ormai da 5 anni. La sua crescita

si mantiene al 25° percentile per peso e lunghezza/ditezza con una circonferenza cranica appena al di sotto del 3° percentile. Sul piano ortopedico è presente una displasia delle anche e la necessità di utilizzo di plantari ortopedici per rigidità del tendine di Achille. Sono assenti crisi epilettiche mentre l'EEG (ripetutamente controllato) mostra anomalie di tipo aspecifico. La bimba è in trattamento con inibitori della pompa protonica per reflusso gastroesofageo e con macrogol per stipsi. A fronte di un percorso riabilitativo particolarmente intenso ed efficace mantiene la posizione eretta se assistita. Ha acquisito la lallazione e mostra progressi costanti in termini di interazione ambientale. L'alimentazione è orde a piccoli pezzi e sa tenere in mano il cucchiaino. È inserita con successo alla scuola materna.



Una stempatura che cattura: la sindrome di Pallister-Killian

Ritardo psicomotorio





Possibili problemi associati

- Malformazioni (cardiache, genito-urinarie, SNC)
- Ipoacusia
- Ritardo psicomotorio solitamente moderato



LA SINDROME DI RUBINSTEIN-TAYBI

PAOLA CIANCHI, LAURA BETTINI, ANGELO SEUCORNI*

*Clinica Pediatrica, Ospedale "F. Dal Pozzo", Università dell'Insubria Varese-Como, Varese

*Clinica Pediatrica, Fondazione MIBSAM, Ospedale "San Gerardo", Università Milano-Brescia, Milano

*UOC di Pediatria, ASST Lariana PO San Felice della Battaglia, Como

Lorenzo è nato da una gravidanza normale e corso fino alla ultima settimana gestazionale, quando le ecografie fetali hanno mostrato un rallentamento della crescita, confermato al momento del parto. Dopo qualche giorno di osservazione al Nido, Lorenzo viene dimesso e portato a casa dai suoi genitori. A poco più di un mese di vita, però, viene ricoverato per continui episodi di vomito alimentare e perdita di peso. I medici che lo visitano in ospedale sospettano un reflusso gastroesofageo (RGE) grave, ma restano anche colpiti da alcune sue caratteristiche particolari del viso, dalle mani e dai piedi: il naso mostra una columella sporgente verso il basso, le fessure labiali sono rivolte verso il basso, i pollici e gli alluci sono molto larghi. Per questo motivo decidono di indirizzare Lorenzo e la sua famiglia da un genetista che, in pochi minuti, durante la visita, sospetta la diagnosi: Lorenzo è affetto dalla sindrome di Rubinstein-Taybi. Per il piccolo inizia, quindi, un percorso fatto di visite di controllo pediatriche e

specialistiche: viene confermato un RGE non controllato dalla terapia medica, per cui viene eseguito un intervento chirurgico di plastica anti-reflusso; qualche anno dopo, per un quadro di dolore/ipomobilità all'articolazione sinistra, Lorenzo viene valutato dallo specialista ortopedico, che evidenzia la presenza di morbo di Perthes e prescrive riposo funzionale dell'arto. A un controllo ortopedico eseguito a qualche anno di distanza viene inoltre riscontrata una grave scoliosi: sulla base del quadro clinico, viene richiesto una risonanza magnetica midollare che evidenzia un ancoraggio del midollo spinale, che viene trattato chirurgicamente d'opo poco con buon esito.

Fin dalla scuola materna a Lorenzo è stato affiancato da un insegnante di sostegno; la sua area di maggiore difficoltà è il linguaggio, ma a scuola va volentieri ed è sorridente. In particolare quando sorride si osserva un'espressione tipica della sua condizione: strizza gli occhi fino a chiuderli completamente per l'intramontabile dolore glob.



Con questo naso e questi pollici il ritardo ha nome e cognome:
sindrome di Rubinstein-Taybi

Displasia fronto-nasale

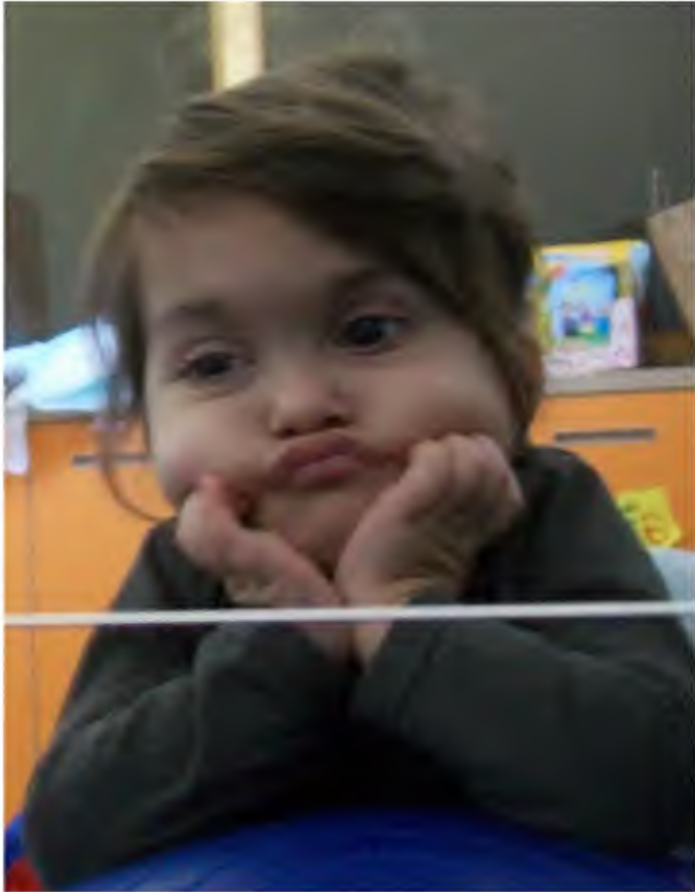


Capitolo generale che raccolle

- Displasia Fronto Nasale
- Displasia Cranio Fronto Nasale



Sindrome CHARGE



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

se la conosci



la riconosci

LA SINDROME CHARGE

SILVIA TAJÈ¹, PAOLA CIANCI¹, ANGELO SELICORNI²

¹Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale "San Gerardo", Università Milano Bicocca, Monza

²Clinica Pediatrica, Ospedale "F. Del Ponte", Università "Insubria" Varese-Como, Varese

Roxana (Figura 1) oggi ha 5 anni. Il suo peso alla nascita era inferiore al 3° centile e tutt'ora i suoi parametri auxologici sono al di sotto dei limiti di norma. È presente, inoltre, coloboma corioretinico bilaterale. Vengono rapidamente diagnosticate una ipoacusia neurosensoriale (protesizzata) e una stenosi coanale. Evidenti note dismorfiche al viso, e in particolare una specifica conformazione dei padiglioni auricolari. Sino ai 3 anni e mezzo è stata alimentata per via enterale (sondino naso-gastrica, PEG, J-PEG). Il percorso riabilitativo orale ha permesso da circa un anno il raggiungimento di una dieta frullata per os; tutt'ora necessita di supplementazione

di liquidi via PEG. Il grave reflusso gastroesofageo presente è stato corretto chirurgicamente all'età di 2 anni e mezzo. Nel sonno viene supportata con ventilazione ad alto flusso per presenza di dispnea inspiratoria secondaria a laringo-tracheomalacia. Mostra un ritardo psicomotorio di grado medio, per cui esegue fisioterapia, logopedia, psicomotricità, acquaticità e musicoterapia. Ha iniziato a pronunciare alcune parole da pochi mesi e utilizza con beneficio la CAA (comunicazione aumentativa alternativa). Dall'anno scorso frequenta la scuola materna con sostegno. Ha un sonno regolare, senza russamento o apnee.



Figura 1. Roxana all'età di 15 mesi (A), 3 anni (B) e 5 anni (C).



Figura 2. Tipici padiglioni auricolari dalla conformazione "a coppa".

La sindrome CHARGE. Orecchie, occhi e coane... nel mirino



**Displasia
Diastrofica**

Displasia diastrofica

- bassa statura con estremità brevi (statura adulta $120 \text{ cm} \pm 10 \text{ cm}$)
- malformazioni articolari, secondarie a contratture articolari multiple

La sindrome è trasmessa come carattere **autosomico recessivo** ed è causata dalle mutazioni nel **gene SLC26A2**





Sindrome di Mowat Wilson

Sindrome di Mowat Wilson

- fenotipo cranio-facciale tipico,
- disabilità intellettiva da moderata a severa,
- epilessia

anomalie congenite multiple di vario tipo:

- malattia di Hirschsprung (HSCR),
- anomalie genitourinarie,
- cardiopatie congenite
- agenesia del corpo calloso
- anomalie oculari

Contratture articolari multiple





Sindrome di Freeman Sheldon

- Forma di **artrogriposi distale** con camptodattilia a deviazione ulnare delle dita
- Presenza di microstomia e «faccia da fischiatore», con caratteristica conformazione della cute ad H al di sotto della bocca
- Trasmissione **Autosomica Dominante**



SINDROME DI FREEMAN-SHELDON

SILVIA TAJE, PADLA CIANCIC, ANGELO SEJICORNI

UOC di Pediatria, Presidio San Felice, ASST Lomello, Care
Clinica Pediatrica, Ospedale "T. Dal Pozzo", Livio-vasta Iradolo Varese-Casile, Varese

La storia di Matteo

Matteo ha attualmente 13 anni, è seguito da tempo presso il nostro ambulatorio di Genetica Clinica Pediatrica. È nato a termine da parto eutocico con parametri ausologici nella norma. Sin dalla nascita erano evidenti un quadro di contratture articolari multiple a carico delle estremità e alcune anomalie minori del volto. Ha un viso allungato con labbra palpebrali strette, radice nasale alta, bocca piccola con apertura limitata, con impronte ad H del naso. È già stato sottoposto a 5 interventi correttivi alle mani, ma risulta un'ineccepibile riduzione della dita, con pollice tendenzialmente bloccato in posizione di flessione anteriore del busto, il bambino riesce a estendere completamente la braccio fino a toccare il suolo, le dita nascono invece i movimenti di pronosupinazione degli avambracci. Porta corsetto correttivo per riportare cito-scoliosi.

Parzialmente la sua problematica ortopedica, pratica molta attività fisica: nuoto, ginnastica e palestra con un personal trainer, e adora suonare la batteria.

Ha sempre mostrato un accrescimento staturico-ponderale ai limiti inferiori di norma.

Nei primi anni di vita si sono osservati agili alcuni proble-

mi respiratori che hanno comportato addirittura alcuni ricoveri in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP). Tale sintomatologia è andata progressivamente migliorando con la crescita. Attualmente lo spirometria mostra un quadro di tipo restrittivo di grado moderato. È in follow-up otorinolaringoiatrico per apnee miste nel sonno, che in passato hanno necessitato un trattamento con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) notturno; a 6 e 8 anni è stato sottoposto ad adenoidectomia. All'ultimo recente controllo, nel 2017, era evidente ancora una ipertrofia adenoidica di secondo grado, e un quadro di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) lieve alla polisomnografia. Attualmente dorme bene, senza risvegli. Dal punto di vista odontoiatrico in passato ha utilizzato un espansore del palato, ora dovrà posizionare un apparecchio fisso.

Sul piano cardiologico esegue controlli periodici per monitorare un piccolo difetto interatriale con minimo shunt, non emodinamicamente significativa. Frequente la scuola secondaria con sostegno, è stato identificato un disturbo specifico dell'apprendimento, un sospetto disturbo dell'attenzione, con test cognitivi ai limiti di norma.

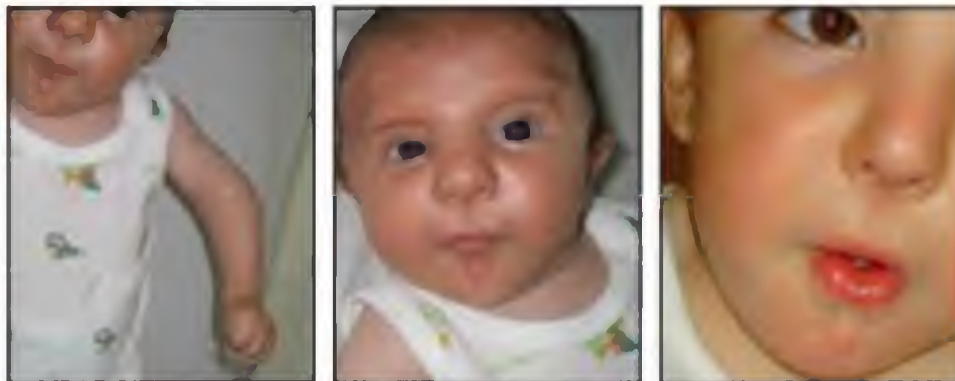


Figura 1. Quadro di ortognapici restrittive di mani e polsi associata a tipico allungamento filare del viso basale e contratture ad H della cute del naso.

Sindrome di Freeman-Sheldon: un "fischiatore"... contratto

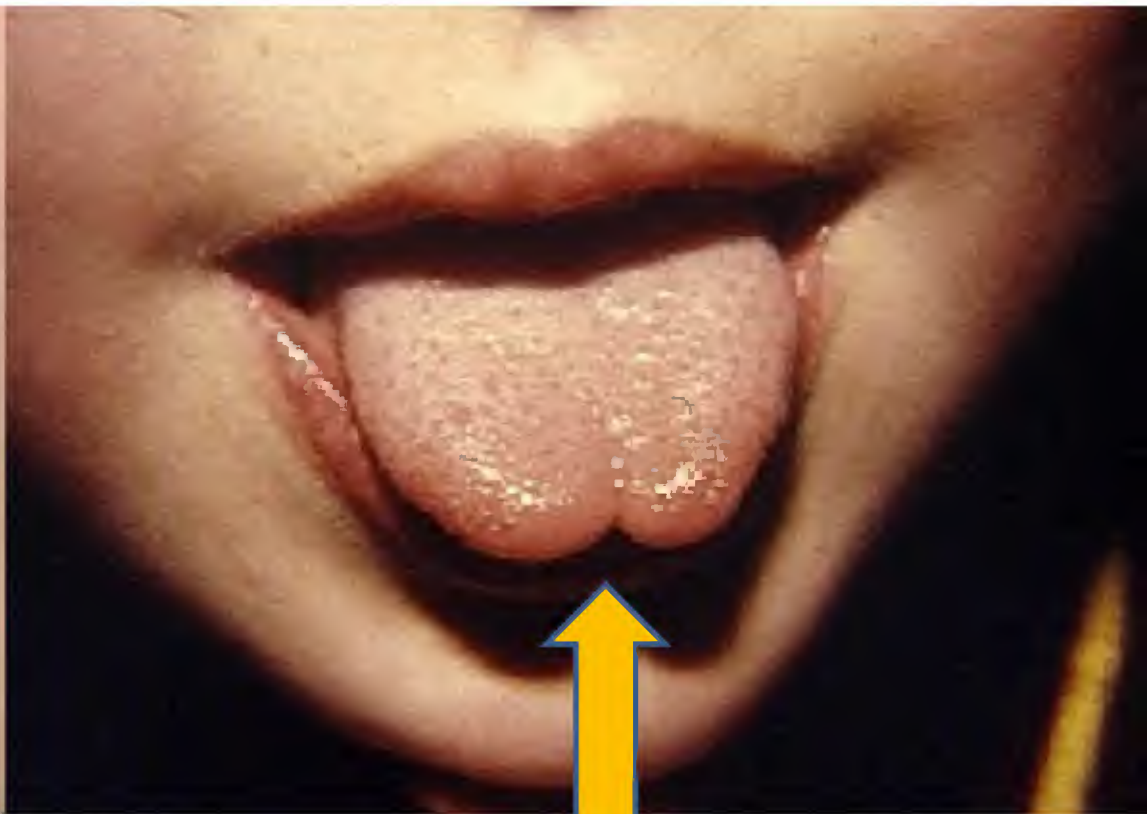
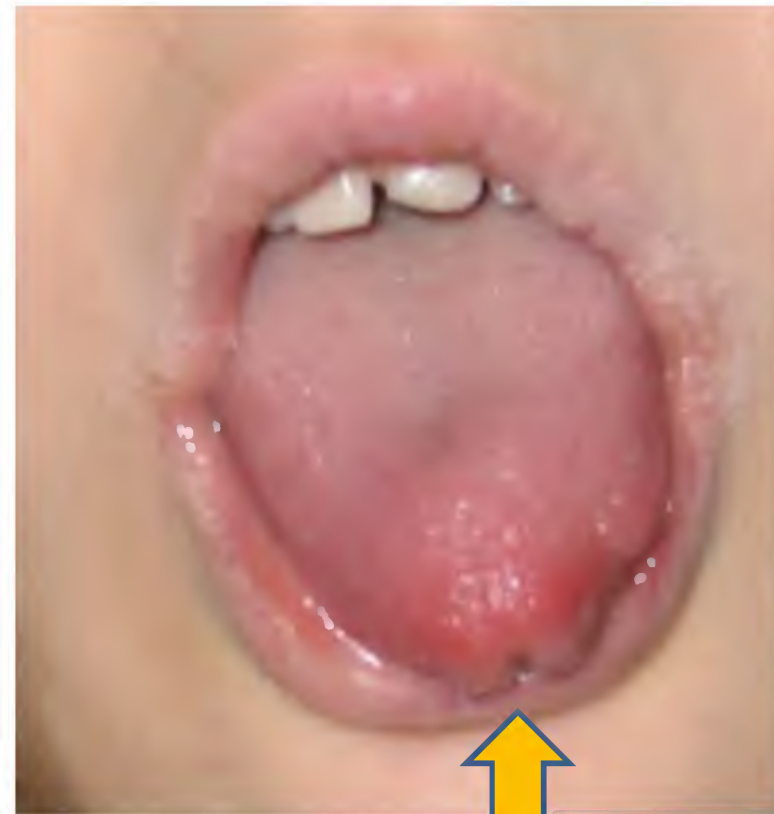


Sindrome di Van der Woud

- fistole paramediane sul labbro inferiore,
- labioschisi con o senza palatoschisi o palatoschisi isolata.

E' la causa più comune di labioschisi/palatoschisi monogenica, che comprende circa il 2% di tutti i casi di labio/palatoschisi

70% dei pazienti con VWS, sono state identificate mutazioni nel gene IRF6 (1q32.2-q32.3)





Sindromi oro-facio digitali

Labioschisi mediana

Frenuli multipli

Amartomi linguali, bifidità linguale

Palatoschisi

Lesioni miliariformi del viso

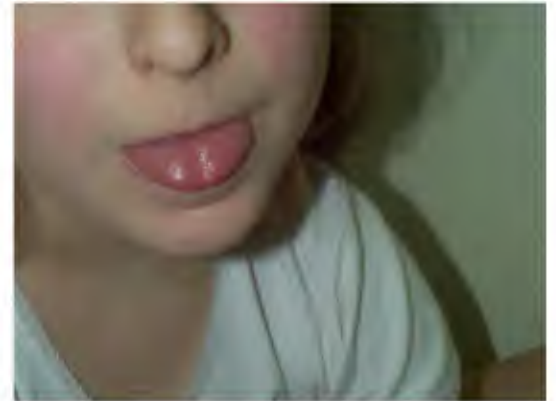
Polidattilia prevalentemente

pre-assiale, brachidattilia

sindattilia

Ritardo mentale (50-60%)

Rene policistico dell'adulto



Ipoacusia Neurosensoriale





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

Definiti 4 sottotipi >

Tipo 1 presenza di distopia canthorum

Tipo 2 assenza di distopia canthorum

Tipo 3 associazione con distopia canthorum e anomalie delle estremita' superiori

Tipo 4 associazione con megacolon agangliare

Waardenburg syndrome

Criteri clinici

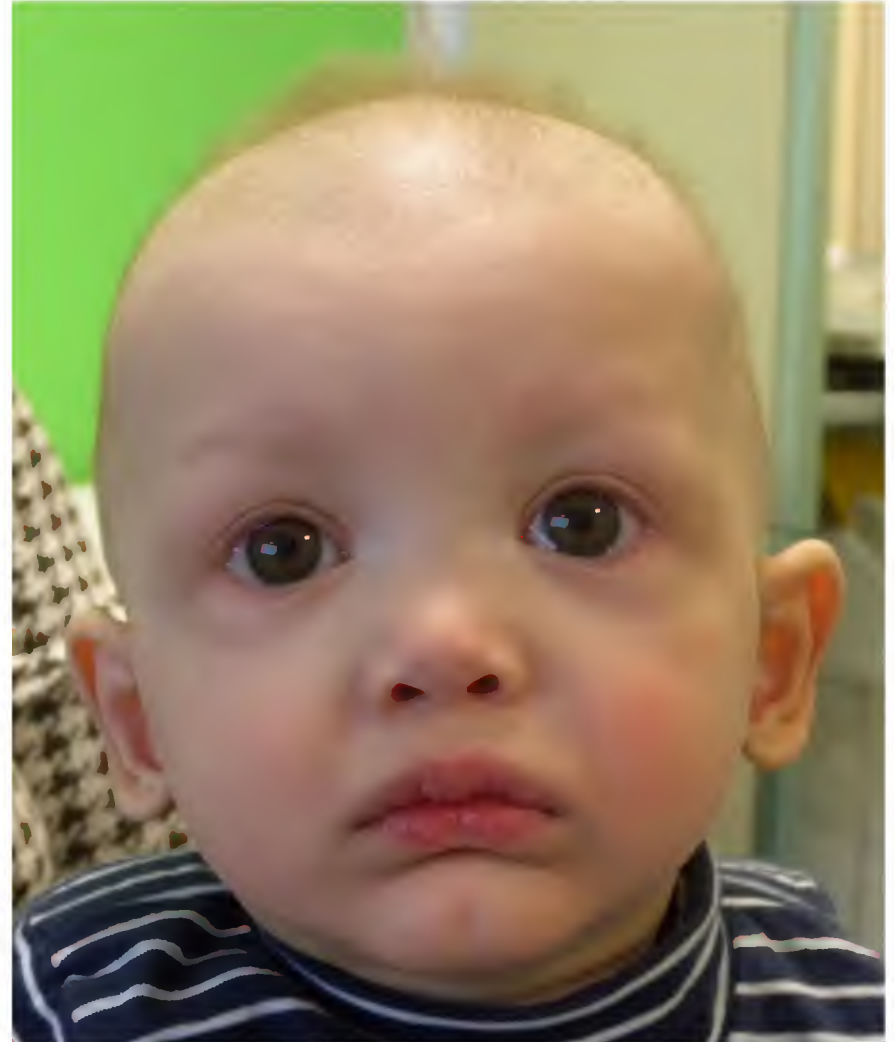
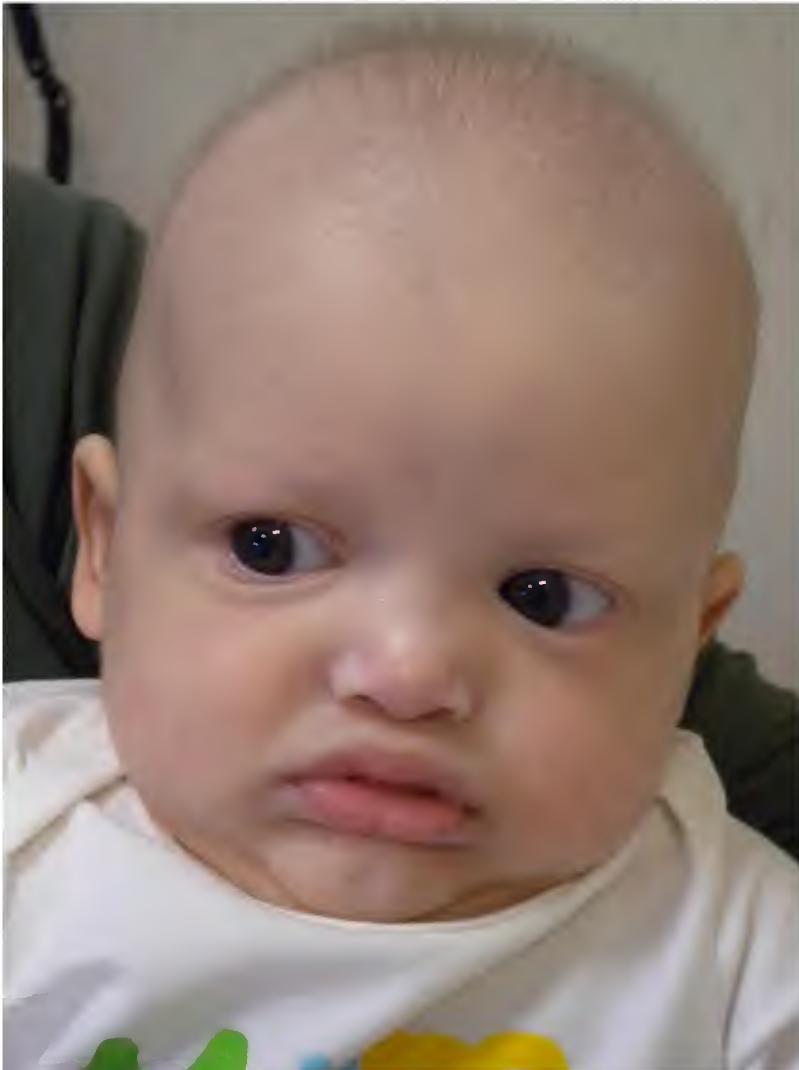
Maggiori

- Ipoacusia NS
- Eterocromia dell'iride
- White forelock
- Distopia cantorum
- Parente di 1° grado affetto

Minori

- Aree di depigmentazione cutanea
- Sinofria
- Radice nasale alta e columella prominente
- Ipoplasia delle ali nasali
- Incanutimento precoce

Iperpiressia recidivante di ndd (in agosto)



Displasia Ectodermica



Sclerosi tuberosa



Alterazioni della pigmentazione cutanea



Neurofibromatosi tipo 1

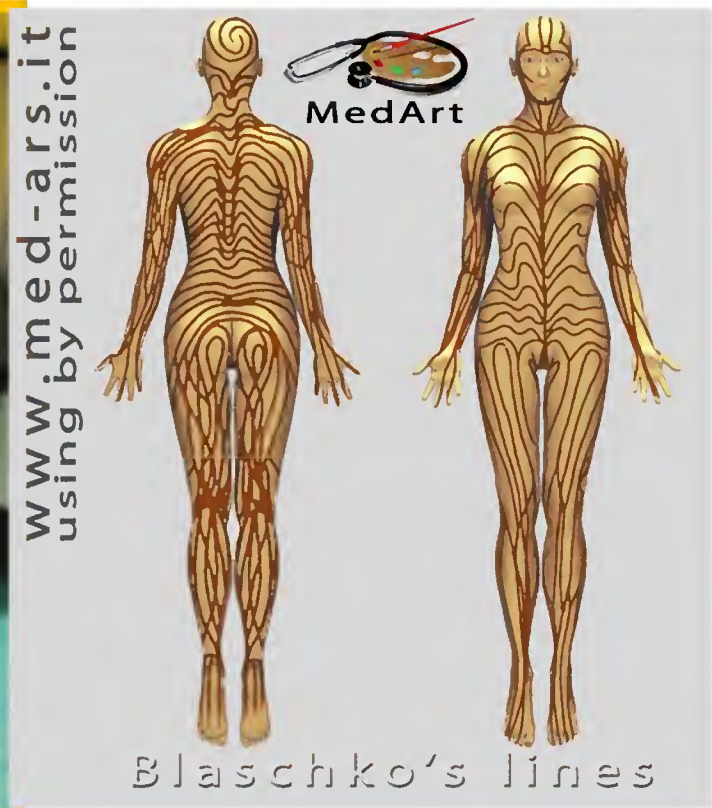




**Sindrome
di Mc
Cune
Albright**



www.med-ars.it
using by permission



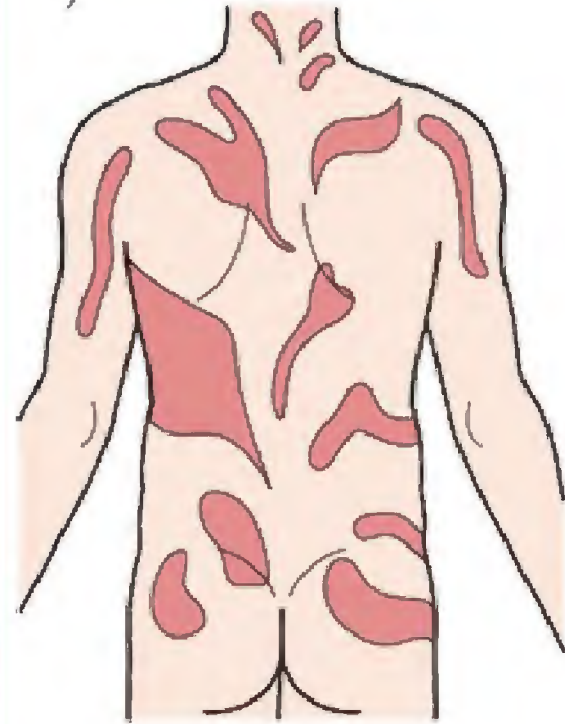
Ipomelanosi di Ito

Incontinentia pigmenti





**Sclerosi
tuberosa**





Mosaicismo cromosómico

Trisomia 8 a mosaico



Trisomia 8 a mosaico

- Note dismorfiche
- Ritardo di sviluppo
- Cardiopatia congenita
- Alterazioni muscolo scheletriche
- Anomalie genito-urinarie e del SNC

Fattore di rischio per mielodisplasia, Leucemia Mieloide e tumore di Wilms







S. Apert

Craniostenosi
Anomalie della midface
Sindattilia a guanto
di mani e piedi

Occasionale polidattilia

Gene malattia: FGFR2
con hot spot mutazionale
(2 mutazioni responsabili
di 2/3 dei casi)





Sindrome di Smith Lemli Opitz

Caratterizzata da ritardo di crescita pre- e post-natale, microcefalia, disabilità intellettiva moderata-severa, malformazioni multiple.

Le malformazioni includono:

palatoschisi,

cardiopatía congenita,

ipoplasia dei genitali esterni nel maschio,

polidattilia postassiale

A R T I C L E

The Developmental Trajectory of Disruptive Behavior in Down Syndrome, Fragile X Syndrome, Prader–Willi Syndrome and Williams Syndrome

**LAUREN J. RICE, KYLIE M. GRAY, PATRICIA HOWLIN, JOHN TAFFE, BRUCE J. TONGE,
AND STEWART L. EINFELD**

**Iper socialità,
iperverbalità
cocktail party behaviour**

**Sindrome
di Williams**

Iperfagia, bulimia



**Sindrome
di
Prader Willi**

Riso immotivato e fuori contesto

Sindrome
di Angelmann

Oppositività, reattività, disturbo del sonno

Sindrome
di
Smith- Magenis

Golden rule

I figli
fisiologicamente
assomigliano ai
genitori



**CONDIZIONI SINDROMICHE A TRASMISSIONE AUTOSOMICA
DOMINANTE POTENZIALMENTE PRESENTI IN UN GENITORE
IN FORMA OLIGOSINTOMATICA**

<i>Sindrome di Noonan</i>	Dismorfismi, bassa statura, cardiopatia congenita, pterigium colli, criptorchidismo (maschi)
<i>Sindrome di Crouzon</i>	Dismorfismi, +/- craniostenosi, +/- ritardo di sviluppo
<i>Sindrome di Waardenburg</i>	Ipoacusia neurosensoriale, eterocromia dell'iride, white forelock, +/- distopia canthorum
<i>Sindrome di Treacher-Collins</i>	Disostosi mandibolo-facciale
<i>Sindrome BOR</i>	Anomalie auricolari e renali, ipoacusia neurosensoriale

Tabella IV

Una faccia, una sindrome
che diventa più
significativa/riconoscibile in
una certa fase della vita

Variabilità di espressione
nel tempo

Antonio 20 anni







4 anni



6 anni



7 anni



8 anni

Brief Clinical Report

Barraquer-Simons Syndrome (With Sensorineural Deafness): A Contribution to the Differential Diagnosis of Lipodystrophy Syndromes

Stephanie Spranger,^{1*} Matthias Spranger,² Abel-Jan Tasman,³ Wolfgang Reith,⁴
Theda Voigtländer,¹ and Volker Voigtländer⁵

Clinical Report

Two New Cases of Barraquer–Simons Syndrome

A. Ferrarini, D. Milani, M. Bottigelli, G. Cagnoli, and Angelo Selicorni*
Pædiatric Department, University of Milan, Italy

**Anche se le conosci non le
riconosci:**

**variabilità di espressione
clinica delle sindromi più
comuni**

Anche se la conosci, non la riconosci: **la multiethnicità**



S. di Wolf (del4p16.3) africana



S. di Williams (India)



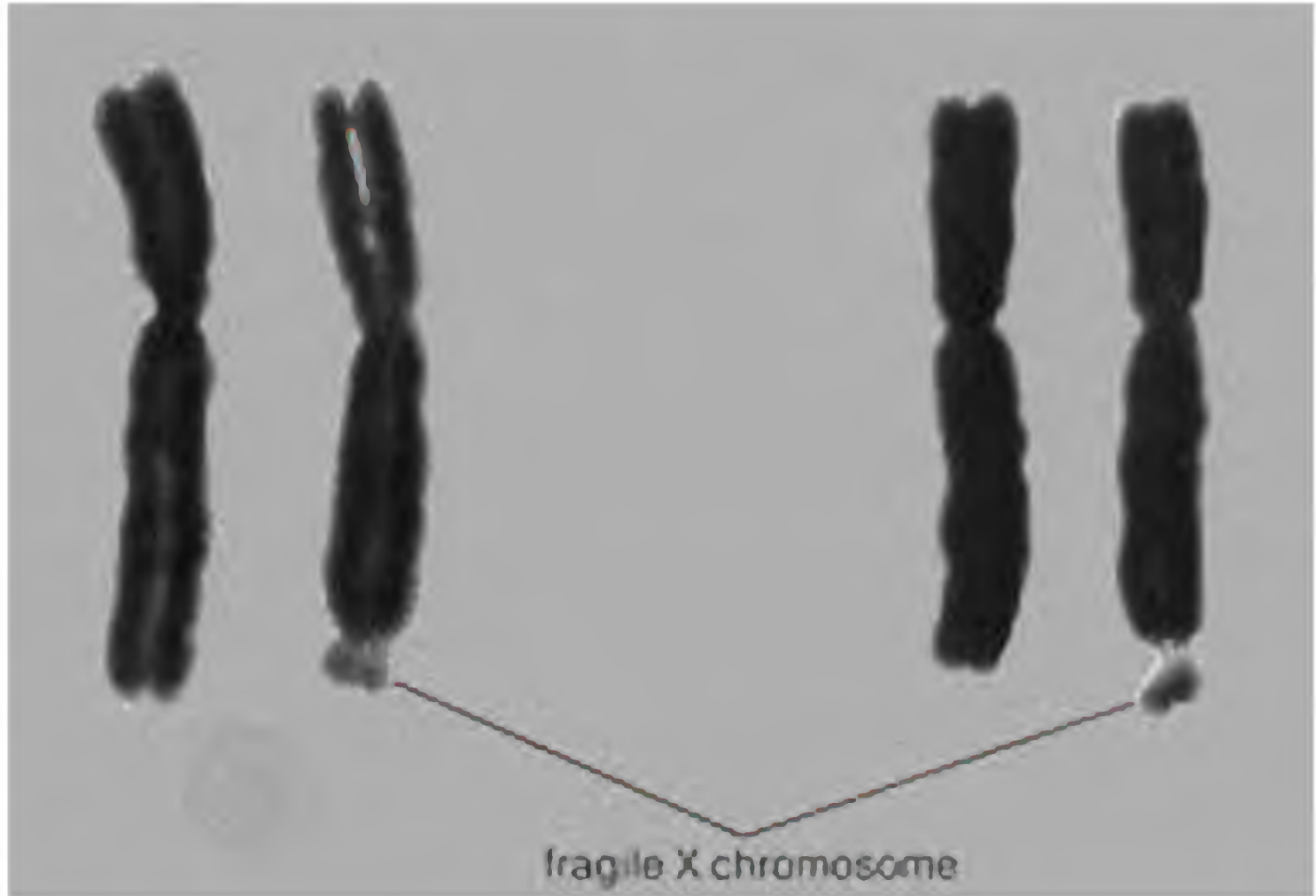
S. di Williams (Sudamerica)



Anche se non la
riconosci la puoi
«diagnosticare»:

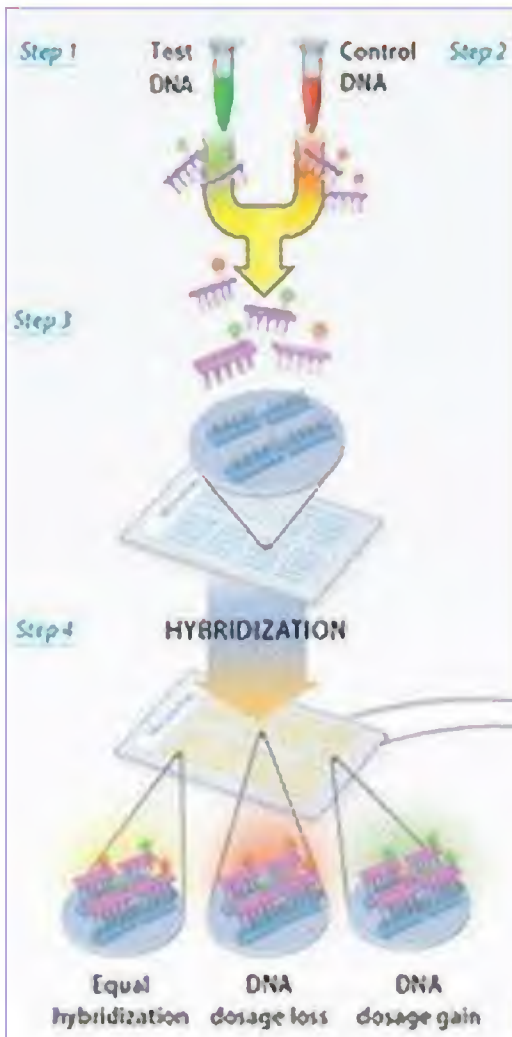
la tecnologia genetica

Una sindrome "senza faccia"



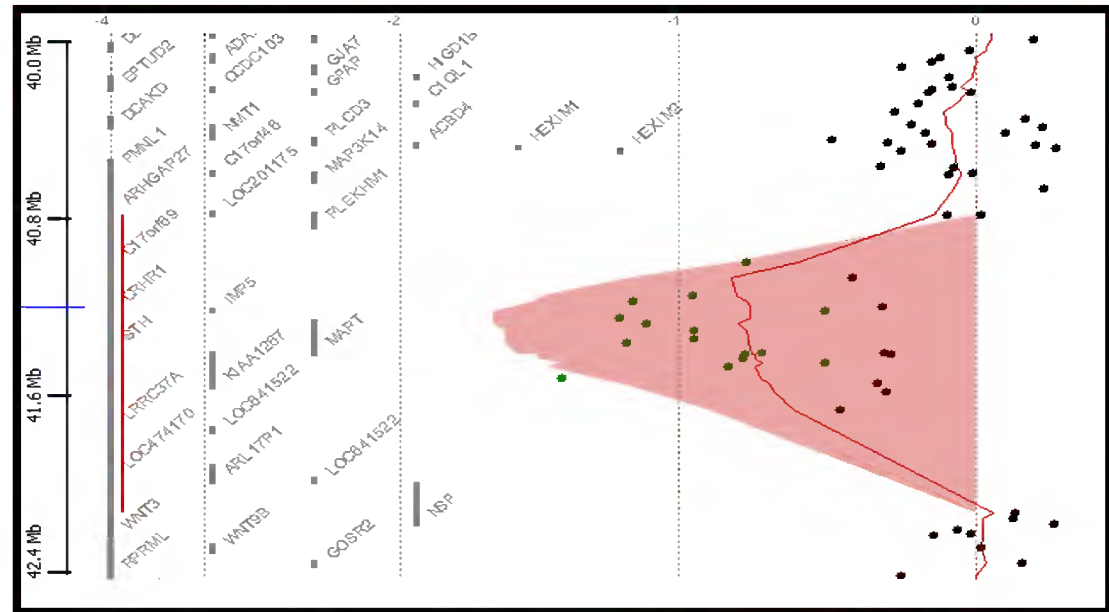
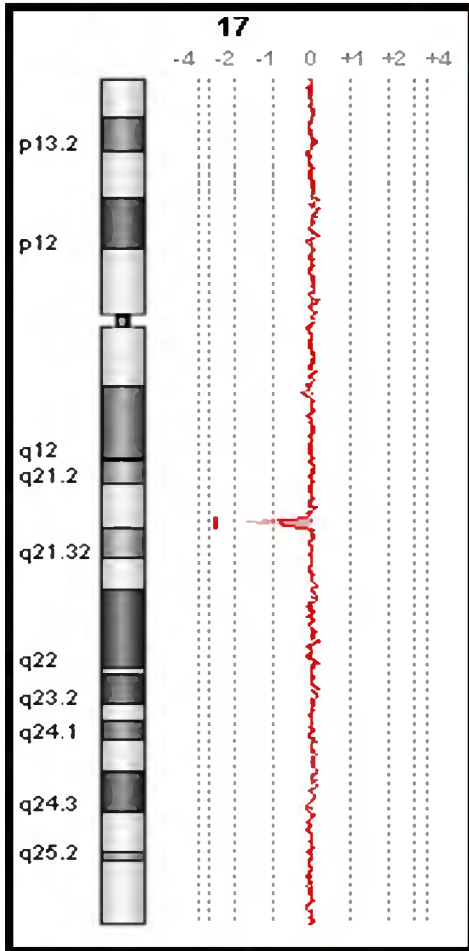
**Una faccia «sindromica»
.....non classificabile ?!**

arrayCGH (comparative genomic hybridization)



- tecnica relativamente recente che ricerca la presenza di sbilanciamenti cromosomici
- si confrontano un DNA da testare e un DNA di controllo
- con questa metodica si analizza la presenza di variazioni submicroscopiche (acquisizioni o perdite di materiale genetico) a livello dell'intero genoma ad una risoluzione molto più elevata del cariotipo standard

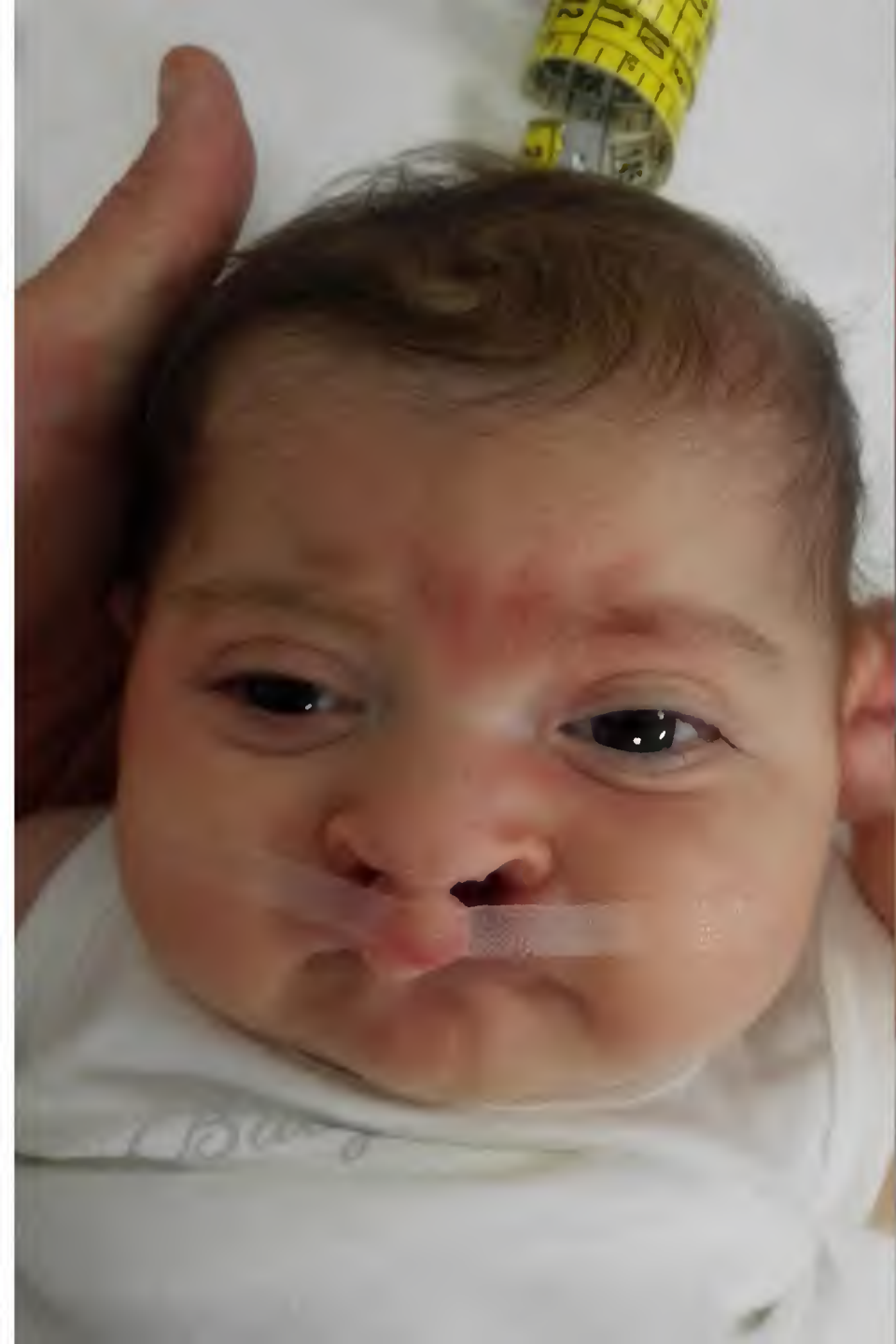
Diagnosi "metodologiche"



technology over recent years. Nevertheless, the diagnostic yield for all current CMA is estimated at 12% for patients with GDD/ID.^{14–29} CMA is the single most efficient diagnostic test, after the history and examination by a specialist in GDD/ID.

Christian 6 mesi e 1/2

- Unicogenito
- Labio palatoschisi
- Pervietà dotto arterioso
- IpoNatremia (SIADH like)
- Scarso accrescimento staturo-ponderale
- Microcefalia
- Ritardo psicomotorio



Christian 6 mesi e 1/2

- RMN cerebrale nella norma
- Test del sudore nella norma
- arrayCGH nella norma
- Posizionamento di PEG per grave problematica alimentare

**In assenza di ipotesi
convincenti
=> Clinical Exome**

**.....presenza della variante de novo
p.Arg483ter all'interno del gene
CREBP. Tale variante causa la
produzione di una proteina tronca
ed è associata al quadro della
sindrome di Rubinstein Taybi**





Sx Sindrome non classificata



Clinical exome + back phenotyping



Sindrome di Rubinstein Taybi

Percorso logico si allarga



The root of this approach is forward genetics, that is, given a clinical phenotype, the end goal is to determine an appropriate genotype that explains the patient's presentation.

Le nuove disponibilità della tecnologia genetica



Chi cerca trova.....se

cerca

bene

e

se c'è

qualcosa

da

trovare !!!



**Grazie per
l'attenzione !!!**