

Genetica clinica

Il Pediatra tra famiglia,
protocolli e linee guida



2 - 6 Settembre 2007

Centro Congressi Villaggio Valtur

BODRUM (Turchia)

S. Bernasconi,
G. Banchini,
L. Garavelli

Parma-Reggio
Emilia

sbernasconi@ao.pr.it

Genetica clinica

Genetica clinica = come affrontare malattie rare che nella maggior parte dei casi sono su base genetica

PROBLEMATICHE PER IL PEDIATRA

Impostare una corretta diagnosi differenziale

Discutere il caso con esperti per le varie specialistiche

Prevenire le complicanze

Impostare una corretta terapia

Formulare una diagnosi corretta

Sostenere la famiglia

Proporre una corretta consulenza genetica

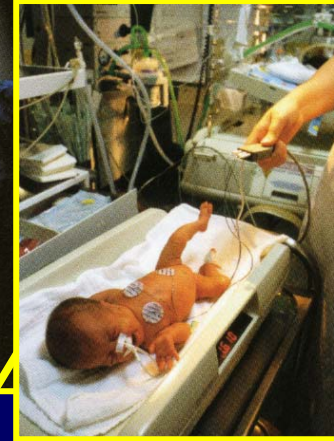


Genetica Clinica una rete assistenziale

Università



Ospedale



Associazioni



Territorio

3)

Continuità delle cure⁷

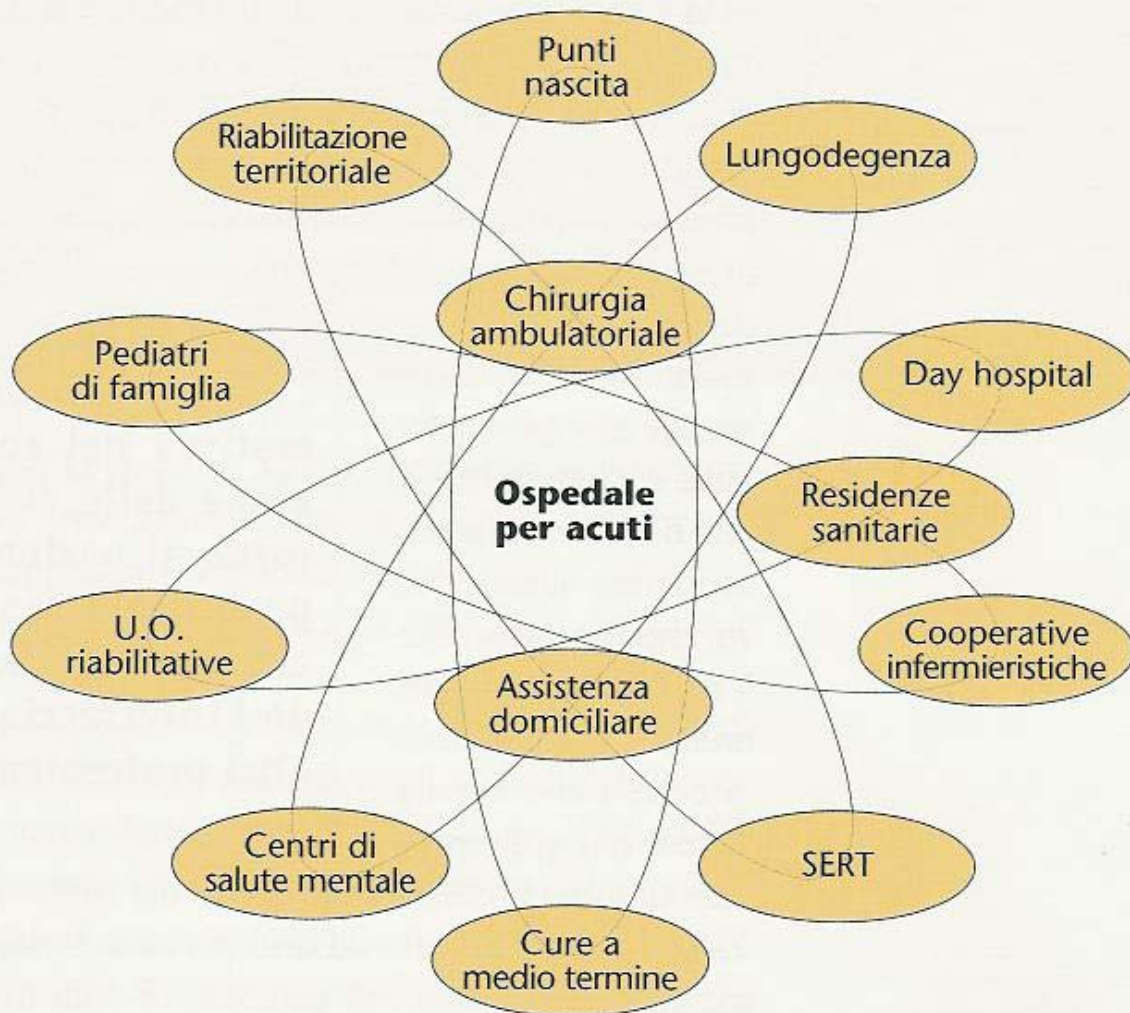



TABELLA 3

*Gruppo di lavoro multidisciplinare per il paziente disabile
all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*



Coordinatore del progetto	Infermiera
Chirurgo pediatra	Ortopedico
Otorinolaringoiatra	Oculista
Odontostomatologo	Dermatologo
Anestesista	Pediatra
Neuroriabilitatore	Psicologo

Genetica clinica

- 1° Obiettivo

la diagnosi

IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI PRECISA

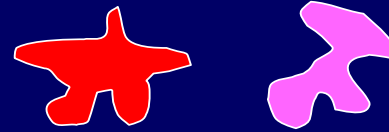
(per il bambino, per la famiglia, per il medico
curante)

- Esami di laboratorio appropriati
(risparmio di procedure diagnostiche
invasive, non necessarie e costose)
- Prognosi e storia naturale della malattia
- Follow-up e trattamento - linee guida
assistenziali
- Lotta contro la malattia e le sue
complicanze
- Rischio di ricorrenza nella consulenza
genetica

1° Obiettivo → la diagnosi



ANAMNESI



ESAME OBIETTIVO



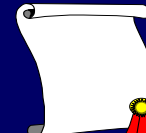
ASPETTI CARDINE



**LETTERATURA
BANCHE DATI**

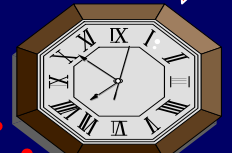


**RICONOSCIMENTO
DI UN PATTERN**

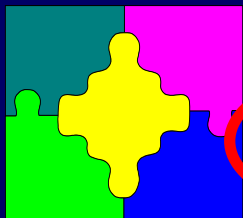


**DIAGNOSI
DIFFERENZIALE**

**TEST
DIAGNOSTICI**

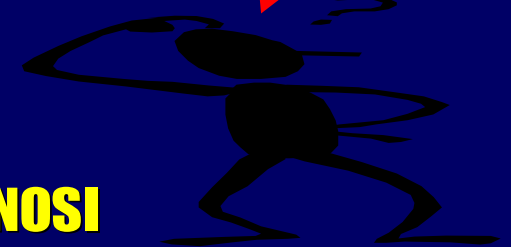


TEMPO



DIAGNOSI

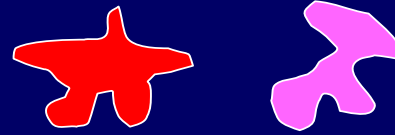
**ASSENZA
DI UNA DIAGNOSI**



1° Obiettivo → la diagnosi



ANAMNESI



ESAME OBIETTIVO



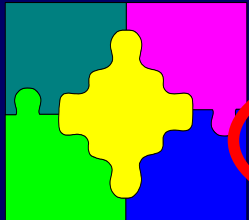
ASPETTI CARDINE



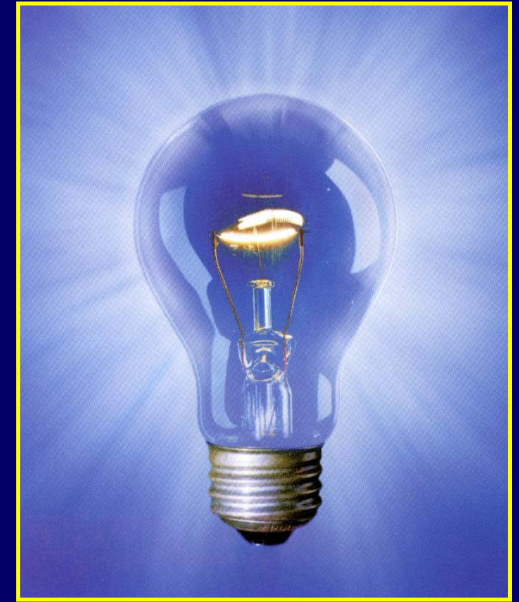
**RICONOSCIMENTO
DI UN PATTERN**

**TEST
DIAGNOSTICI**

DIAGNOSI



1) Conoscere le
condizioni in cui la
diagnosi è "gestaltica"



GESTALT

S. DI DOWN

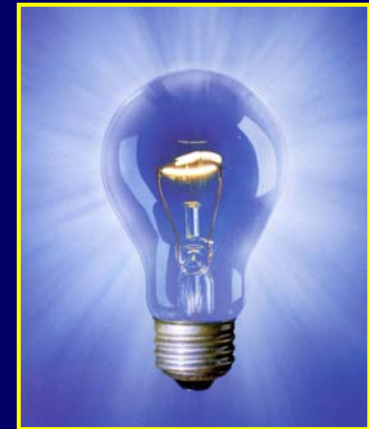


GESTALT

S. DI CORNELIA DE LANGE



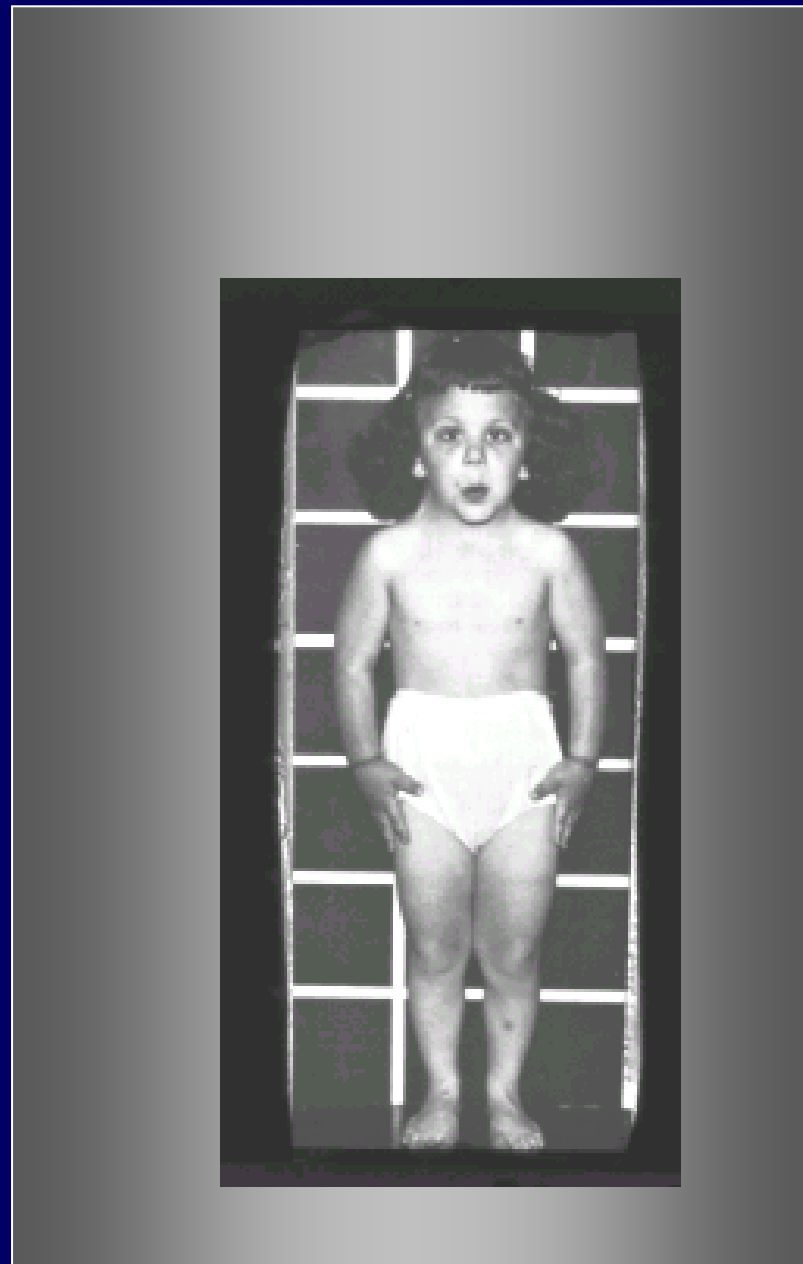
GESTALT



Turner pauci-similomana



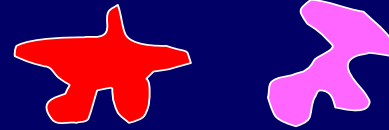
Turner classica



1° Obiettivo → la diagnosi



ANAMNESI



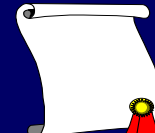
ESAME OBIETTIVO



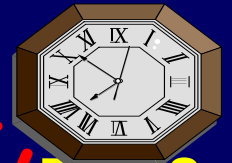
ASPETTI CARDINE



**LETTERATURA
BANCHE DATI**



**DIAGNOSI
DIFFERENZIALE**

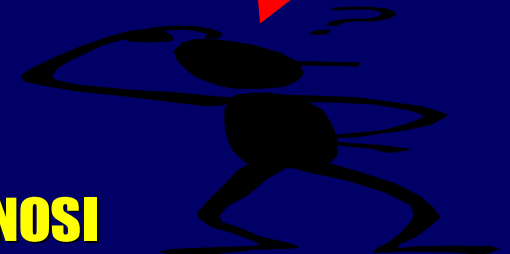
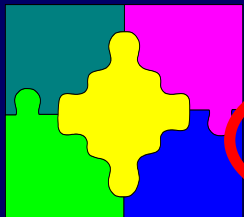


TEMPO

**TEST
DIAGNOSTICI**

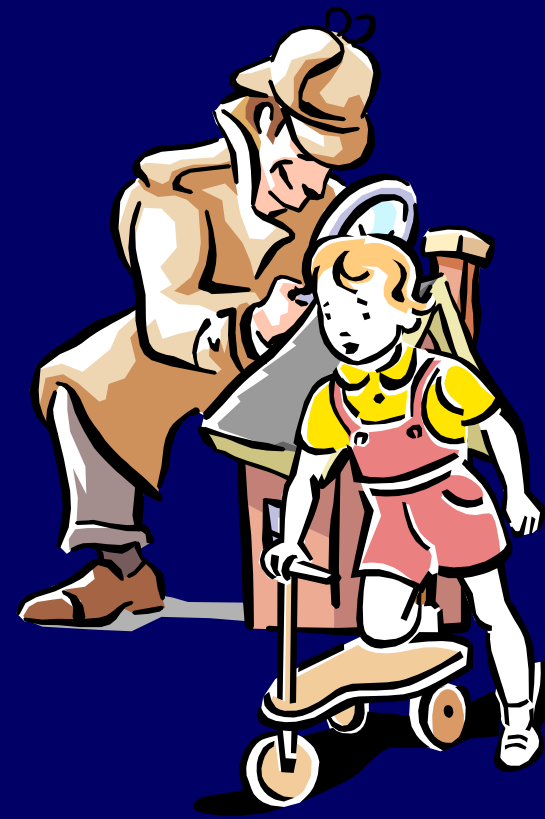
DIAGNOSI

**ASSENZA
DI UNA DIAGNOSI**



2) Conoscere

le condizioni in cui è necessaria l'individuazione di segni o caratteristiche, magari insignificanti dal punto di vista medico, che possano essere usati come "appigli" o "maniglie" diagnostiche tali da suggerire l'inquadramento definitivo, in quanto altamente specifiche e caratteristiche





Ipospadias

Conoscere i segni che
possono aiutare nella
diagnosi



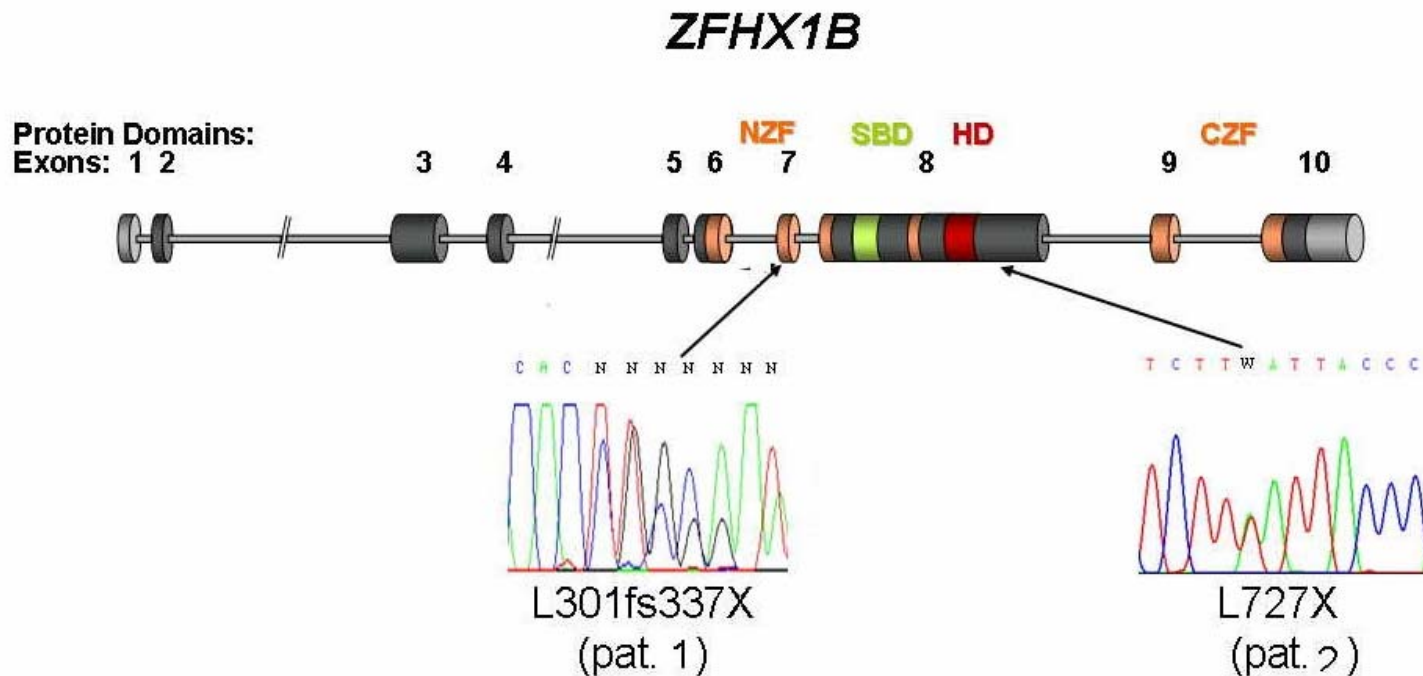
Genitourinary Anomalies in Mowat-Wilson Syndrome with Deletion/Mutation in the Zinc Finger Homeobox 1B Gene (ZFHX1B)

Report of Three Italian Cases with Hypospadias and Review

L. Garavelli^a P. Cerruti-Mainardi^b R. Virdis^c S. Pedori^{a, c} G. Pastore^b
M. Godi^b S. Provera^b A. Rauch^d C. Zweier^d M. Zollino^e G. Banchini^a
N. Longo^f D. Mowat^g G. Neri^e S. Bernasconi^c

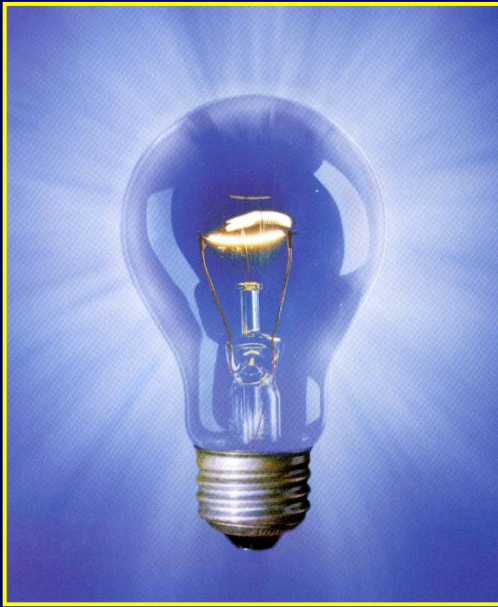
^aDepartment of Pediatrics and Genetic Unit, S. Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia, ^bDepartment of Pediatric and Genetic Unit, S. Andrea Hospital Vercelli, Vercelli, ^cDepartment of Pediatrics, Parma University, Parma, Italy; ^dInstitute of Human Genetics, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ^eInstitute of Medical Genetics 'A. Gemelli', Catholic University of Rome, Rome, Italy; ^fDivision of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA; ^gDepartment of Medical Genetics, Sydney Children's Hospital, Sydney, Australia

IL GENE : ZFHX1B



Zweier et al., Eur J Med Genet, 48:97-111, 2005





Conoscere i difetti minori che
diventano un indizio.....*gli arti*

Bambina di 10 anni
con statura
inferiore al 3°
Percentile
Incuneamento delle
ossa del carpo
tra radio e ulna



Esame Radiologico della madre: Discondrosteosi



Sindrome di Leri Weill (OMIM 127300). Quadro clinico

Apparato scheletrico

osteocondrodisplasia

Crescita

bassa statura/nanismo
mesomelico

Facies

normale

Arti

deformità di Madelung
avambraccio corto
radio e/o ulna ipoplasici
dislocazione dorsale dell'ulna
distale
tibia corta

Articolazioni

limitazione dei movimenti di
polso e gomiti

Sviluppo mentale

normale

Incidenza

rapporto maschi/femmine
1:4

Ereditarietà

autosomica dominante



Mesomelic Short Stature

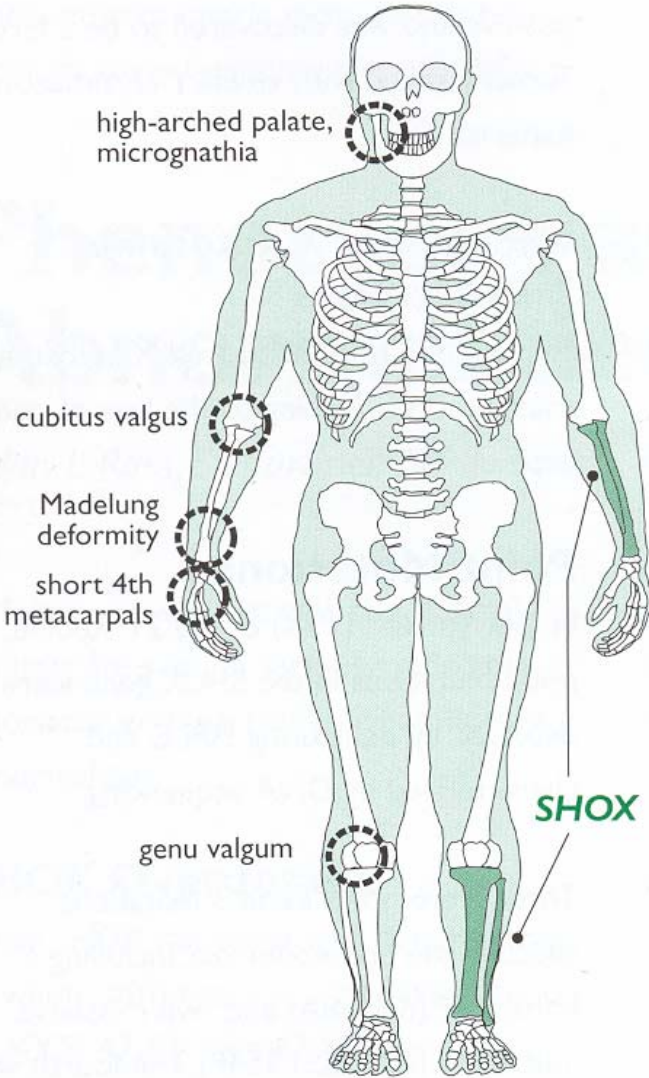


Figure 2: SHOX and SHOX2 in Short Stature Phenotypes



← Regione pseudoautosomale →

SHOX gene

EX 1 EX 2 EX 3 EX 4 EX 5 EX 6A EX 6B



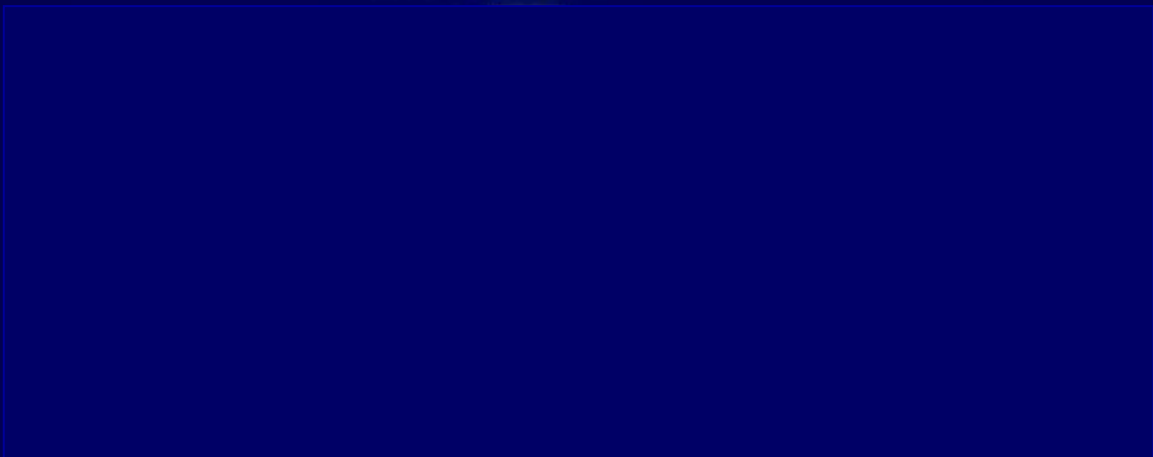
SHOXa



SHOXb

X

Y



***SHOX* point mutations and deletions in**

Leri-Weill dyschondrosteosis

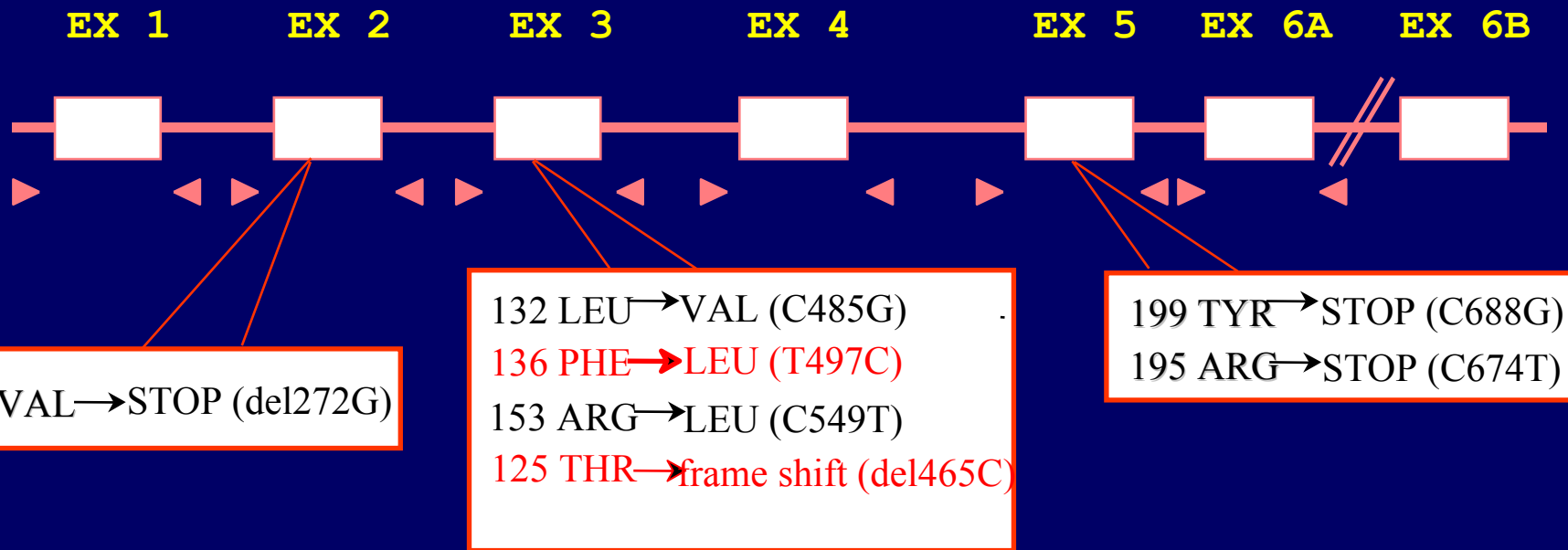
Falcinelli¹, L Iughetti², A Percesepe¹, G Calabrese³, F Chiarelli⁴, M Cisternino⁵, L De Sanctis⁶, I Pucarelli⁷, G Radetti⁸, M Wasniewska⁹, G Weber¹⁰, L Stuppia^{3,11},

Bernasconi¹² and A Forabosco¹

***Journal of Medical Genetics* 2002;39:e33-e33**

- *SHOX* (Short HOmeoboX containing) gene mutations have been investigated in 21 unrelated families affected by Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD), included in the study because of the presence of Madelung deformity of the forearms and disproportionate stature. Genomic deletions encompassing *SHOX* were assessed through the analysis of microsatellites within and flanking the gene. In non-deletion cases mutation analysis was performed through sequencing of the coding regions of the gene.
- Ten out of the 21 families studied showed *SHOX* gene deletions. In the remaining 11 families, sequence analysis showed three novel point mutations (one frameshift and two missense).
- Thirteen out of 21 (62%) families with typical LWD harbour a *SHOX* gene mutation; point mutations, predominantly involving the homeobox region, occur less frequently than large deletions.

Schematic diagram of the genomic structure of SHOX gene and position of point mutations identified



Regione pseudoautosomale

SHOX gene

EX 1 EX 2 EX 3 EX 4 EX 5 EX 6A EX 6B



SHOXa



SHOXb



**Sindrome di Leri-Weill
Bassa statura idiopatica
Sindrome di Langer
Sindrome di Turner**

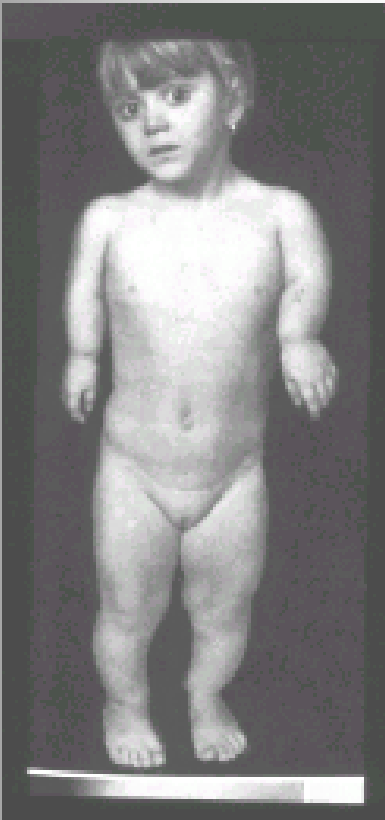
X

Y

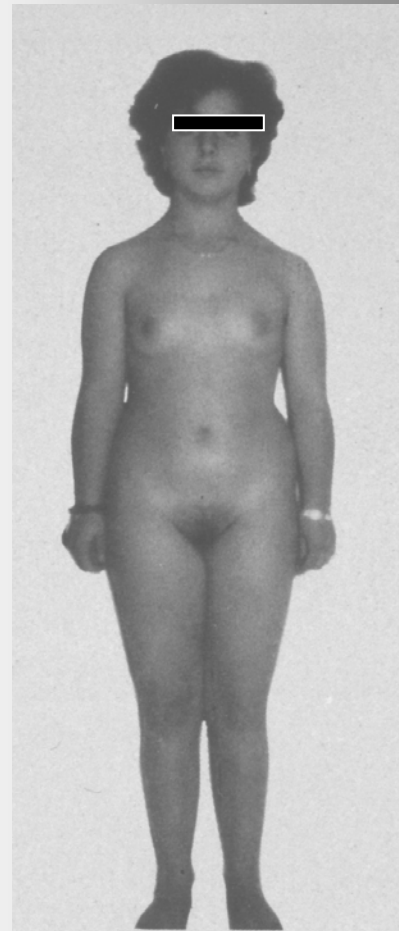


BASSA STATURA: iter diagnostico

Leri-Weill classica



Leri-Weill
paucisintomatica



**Maschio di 7 anni
Con statura al 3-
10° percentile
secondo Tanner**



DISPLASIA MANDIBOLO-ACRALE (MADA) ASPETTI CLINICI IN ETÀ

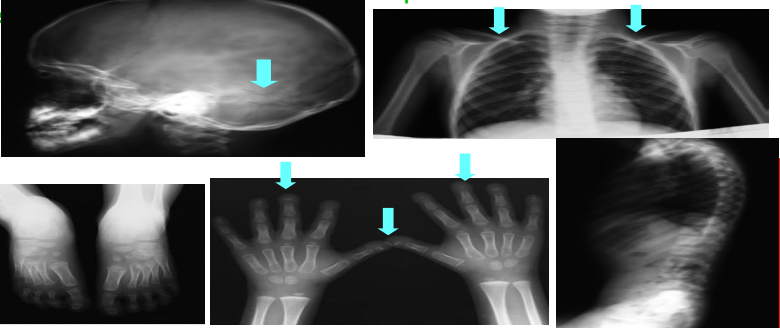
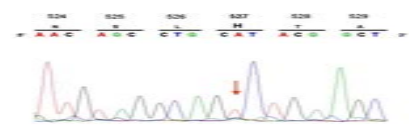
PEDIATRICA

Garavelli¹, E. Guareschi¹, F. Monti^{1,3}, S. Errico¹, G. Albertini¹, M.R. D'Apice², G. Banchini¹, S. Amarri¹, S. Fantoni³, R. Viridis³, S. Bernasconi³, A. Superti-Furga⁴ and G. Novelli²

(1) Struttura Semplice di Genetica Clinica e Day-Hospital- Struttura Complessa di Pediatria, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia (2) Laboratorio di Genetica Medica, Università di Tor Vergata, Roma (3) Istituta di Clinica Pediatrica, Università di Parma (4) Istituto di Pediatria e Medicina dell'Adolescenza, Università di Friburgo, Germania

INTRODUZIONE La Displasia Mandibolo-Acrale tipo A (OMIM #248370) è una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da scarso accrescimento ad esordio post-natale, anomalie craniofacciali con ipoplasia mandibolare, anomalie scheletriche come progressiva osteolisi delle falangi terminali e delle clavicole e alterazioni cutanee, come iperpigmentazione e chiazze e atrofia. Sono caratteristiche inoltre la lipodistrofia e le complicanze metaboliche associate ad insulinoresistenza. La lipodistrofia è caratterizzata da marcata perdita di tessuto adiposo dalle estremità, con normale presenza o eccesso di adipe nel collo e nel tronco. Il pattern di lipodistrofia è simile a quello descritto nei pazienti con lipodistrofia parziale familiare (FPL), varietà Dunnigan, una condizione autosomica dominante causata da una mutazione missenso nel gene della laminina A/C (LMNA), localizzato sul cromosoma 1q21-22. La mutazione più frequentemente associata al fenotipo MADA è una mutazione missenso in omozigosi (R527H) nel gene LMNA (Novelli et al., 2002). La rarità della condizione rende complessa la valutazione del fenotipo in età pediatrica, che è comunque riconoscibile anche nell'età prescolare; descriviamo il caso del più giovane paziente riportato in letteratura..

CASO CLINICO Anamnesi familiare apparentemente negativa per consanguineità e per MADA. Anamnesi ostetrica apparentemente negativa per complicanze degne di nota. Nato a termine da parto spontaneo PN 2970 g Lunghezza cm 49 Non ricovero in reparto neonatale Sviluppo psicomotorio regolare Tra gli accertamenti eseguiti: FT3, FT4, TSH, EMA, tTG, colesterolo, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, ApoA, ApoB, transaminasi, uricemia, insulinemia, glicemia, BA1c tutti nella norma. Rx cranio: teca di spessore normale Sono presenti iperplasiare ossa wormiane. Rx rachide: non si osservano fenomeni di sclerosi a carico delle limitanti somatiche vertebrali. Spazi intersomatici ben conservati. Statura interpeduncolare regolare Non anomalie costali. Assenza di dimorfismi sessuali. Carico delle ossa del bacino Rx clavicole: clavicole sottili Rx piedi: iperachitefalangia, con evidenti fenomeni di acroosteolisi in entrambi i piedi. Non significative alterazioni a carico dei metatarsi e delle ossa del tarso Rx mani e polso sinistro per età ossea (EC 2 a 4/12): Acroosteolisi età ossea corrispondente a 2 anni e 6/12 (falangi) e 2 a 8/12 (carpo) (EC 4 a 2/12) Polso destro 2 a 8/12 Falangi 2 a 8/12 Densitometria ossea: densità ossea vertebrale inferiore al 1° percentile dei soggetti di pari sesso ed età. Analisi biochimica del siero LMNA: omozigosi per la mutazione R527H nell'esone 9



OGGETTIVITA' CLINICA

Obiettività Clinica: (EC 5 a 3/12) Altezza cm 106,4 (25°) Peso Kg. 14 (3°) cc cm. 51,5 (50°) Stadi Puberali : AOP1S1 Testicoli 1-2 cc bilateralmente Rime palpebrali orizzontali bulbi oculari lievemente prominenti, naso sottile, micrognatia, denti lievemente affollati, padiglioni auricolari a normale impianto e conformazione, cute apparentemente un po' sottile al tronco venosi appena evidenti al tronco, clavicole sottili, con spalle lievemente ipermobili e scapole alate Mani: falangi distali corte e slargate, non anomalie ungueali, Chiazze iperpigmentate all'inguine alle ascelle (in quest'ultima sede su uno sfondo di ipopigmentazione).

DATI CLINICI DEGNI DI ATTENZIONE:

- > scarso accrescimento staturale al di sotto del range familiare con rallentamento accrescitivo,
- > ossa wormiane,
- > tessuto sottocutaneo sottile al tronco con alcuni vasi venosi visibili,
- > discreta mobilità delle spalle con clavicole sottili,
- > chiazze iperpigmentate all'inguine e alle ascelle su uno sfondo di ipopigmentazione.

CONCLUSIONI gli aspetti clinici sopradescritti devono indurre il sospetto diagnostico di MADA, condizione rara, ma riconoscibile anche in età pediatrica, come dimostrato dal caso clinico sopradescritto che è il più giovane riportato in letteratura. Un corretto inquadramento diagnostico è importante sia per la consulenza genetica, che per la possibile indicazione, sulla base della clinica, alla terapia con rosiglitazone, che pare in grado di agire positivamente sia sull'insulinoresistenza che sulla distribuzione del tessuto adiposo

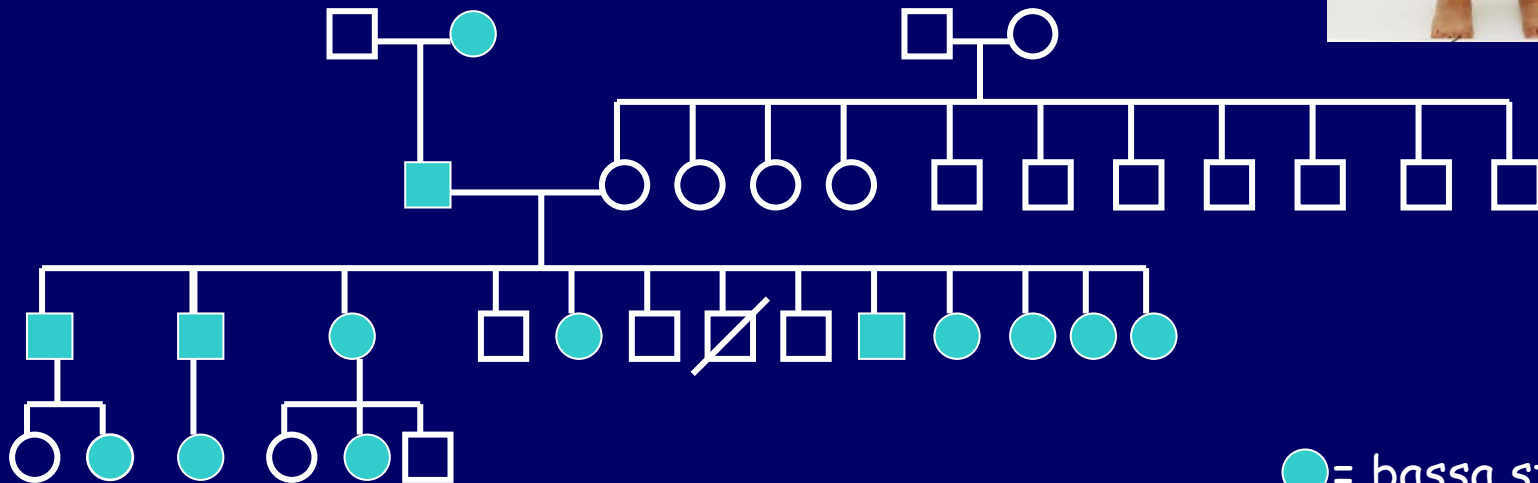
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Garg A Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med 350(12):1220-1234, 2004
2. Novelli G, Muchir A, Sangiulio F, Helbing-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, Capon F, Sbraccia P, Federici M, Lauro R, Tudisco C, Pallotta R, Scarano G, Dallapiccola B, Merlini L, Bonne G. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding Lamin A/C Am J Hum Genet 71:42-43, 2002



Bassa statura da arti inferiori corti

Anamnesi con il papà:
"tutti i miei
familiari hanno gli arti
inferiori corti"

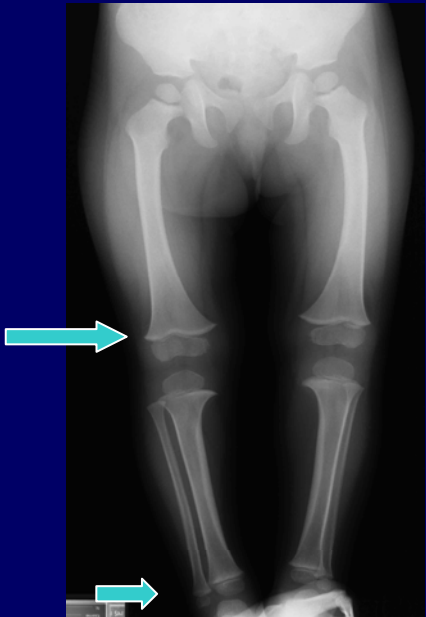
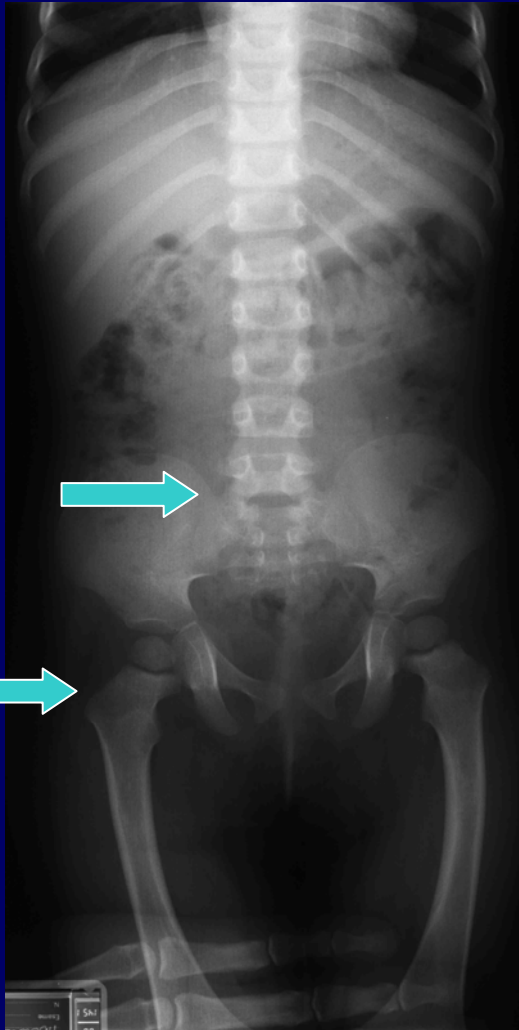


● = bassa statura

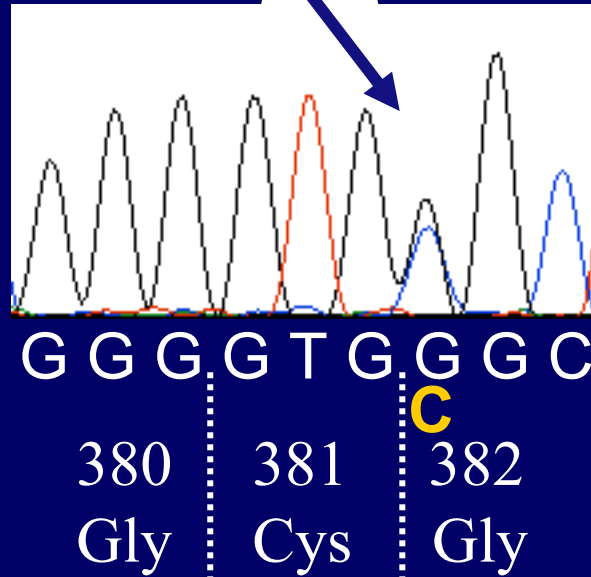
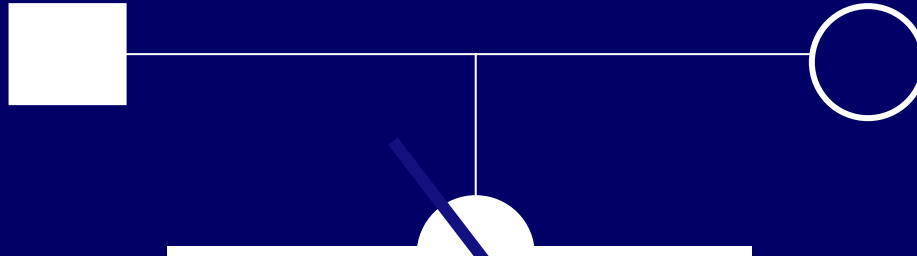
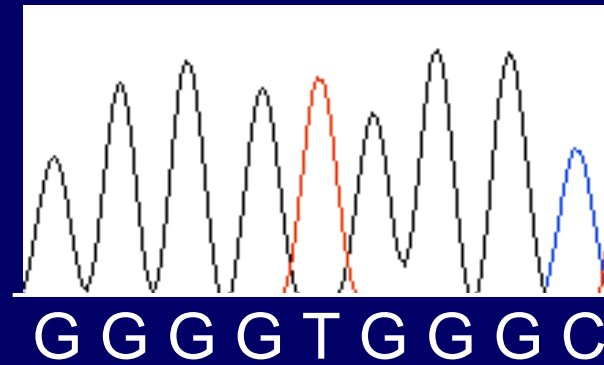
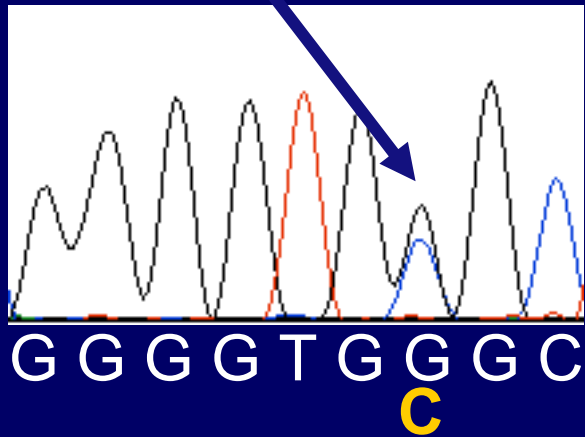
(con arti
inferiori corti)



Conoscere e discutere i segni radiologici



ulna corta, fibula lunga, slargamento metafisario, mancata divergenza dei peduncoli, che sono corti



Esone 8 FGFR3
Transizione
G → C c.1144
Gly 382 Arg

CONSIDERAZIONI FINALI

- Le acquisizioni sulle malattie genetiche sono in continuo sviluppo, e creano sempre più nuovi problemi di conoscenza e di aggiornamento
- Ogni giorno si scoprono nuovi geni e nuove malattie, con conseguente continua ridefinizione e classificazione delle patologie genetiche (splitting and lumping)

CONSIDERAZIONI FINALI

➤ La trasmissione delle conoscenze alla famiglia è resa sempre più difficoltosa dall'espansione incontrollabile dei messaggi trasmessi dai mass-media (Internet, TV ecc.)

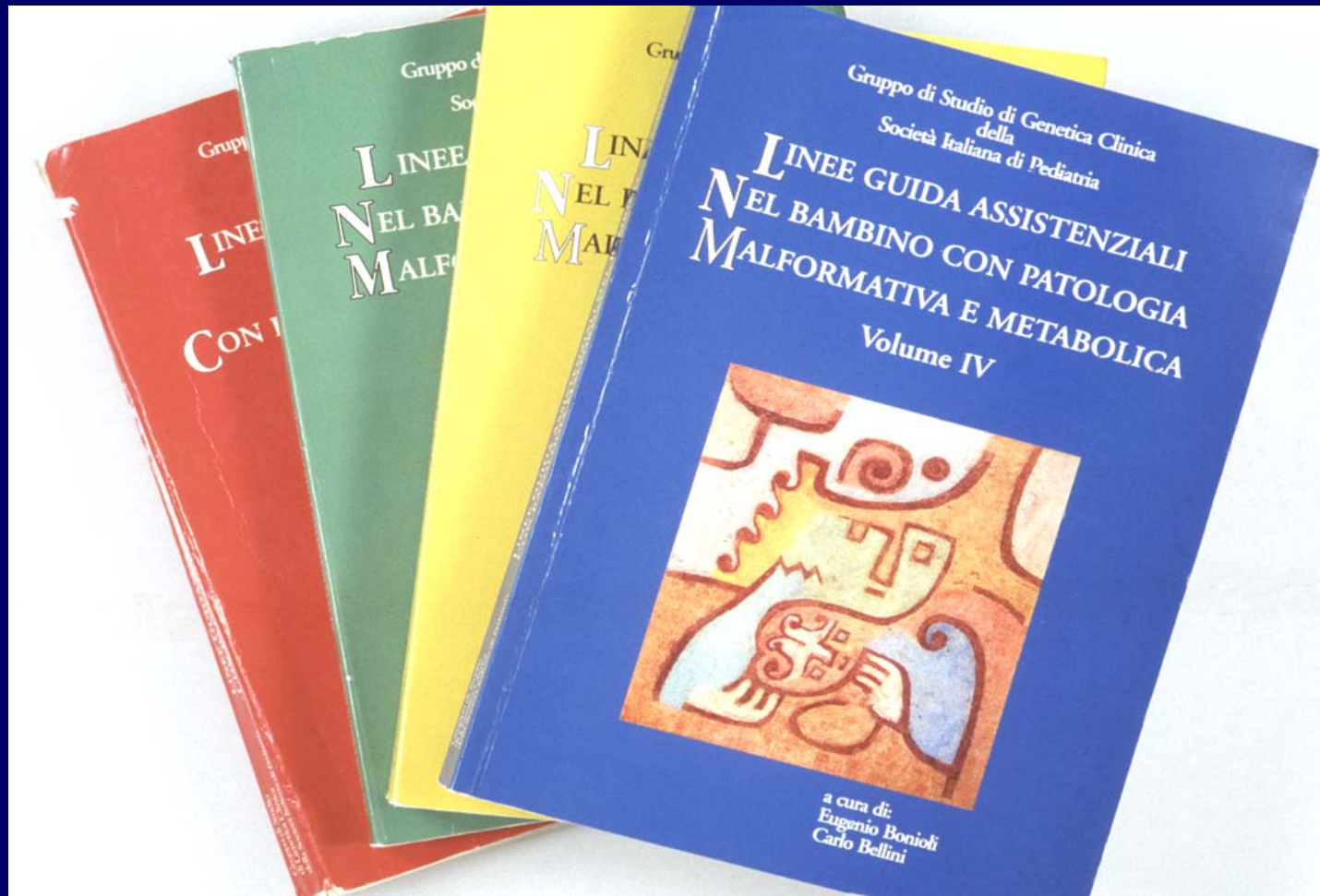
➤ Acquisisce sempre più importanza il ruolo del pediatra di famiglia come punto di riferimento centrale della comunicazione e delle indispensabili relazioni con i Centri di ricerca ed Ospedalieri.

CONSIDERAZIONI FINALI

➤ Il pediatra di famiglia deve pertanto rimanere al passo delle conoscenze e deve saper comunicare per favorire la prevenzione delle complicanze

➤ L'esperienza accumulata da pediatri, genetisti e associazioni di pazienti ci permetterà di conoscere sempre di più la storia naturale e di stendere linee guida per il follow-up dei pazienti

Siti di interesse: OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
Orphanet, www.genetests.org....



Grazie per l'attenzione

