



Il bambino malformato

Generoso Andria

Dipartimento di Pediatria,
Università Federico II, Napoli



ALCUNE DEFINIZIONI

Genetica: scienza della variabilità biologica

ALCUNE DEFINIZIONI

Genetica: scienza della variabilità biologica

Genetica umana: scienza della variabilità biologica nell'uomo

ALCUNE DEFINIZIONI

Genetica: scienza della variabilità biologica

Genetica umana: scienza della variabilità biologica nell'uomo

Genetica medica: scienza della variabilità biologica nell'uomo, correlata allo stato di benessere ed a quello di malattia

ALCUNE DEFINIZIONI

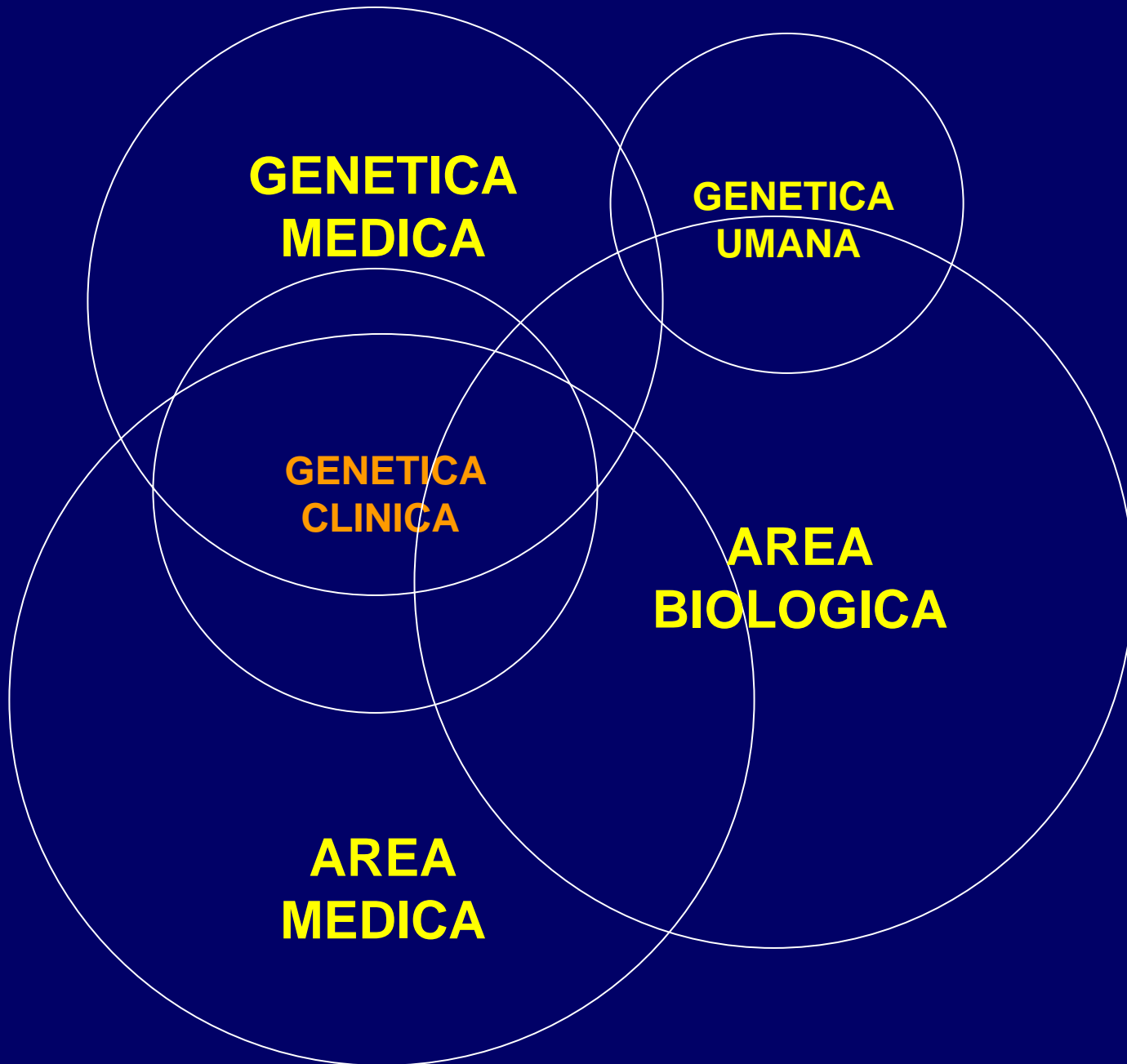
Genetica: scienza della variabilità biologica

Genetica umana: scienza della variabilità biologica nell'uomo

Genetica medica: scienza della variabilità biologica nell'uomo, correlata allo stato di benessere ed a quello di malattia

Genetica clinica: la parte della Genetica medica che si interessa del benessere degli individui e delle loro famiglie

Victor A. McKusick



**GENETICA
MEDICA**

**GENETICA
UMANA**

**GENETICA
CLINICA**

**AREA
BIOLOGICA**

**AREA
MEDICA**

**DISMORFOLOGIA
CLINICA**

**GENETICA
CLINICA**

**DISMORFOLOGIA
CLINICA**

**GENETICA
CLINICA**

***La Cenerentola
della genetica
clinica***



Sommario

- Il sospetto
- La diagnosi
- L'assistenza

I segni che generano il sospetto: esempi scelti

- Ipotonia
- Convulsioni
- Sordità
- Microcefalia
- Macrocefalia
- Fontanelle ampie
- Microftalmia, coloboma
- Opacità cornea, cataratta
- Micrognatia
- Ipo-anondontia
- Appendici preauricolari
- Collo corto
- Sproporzione segmenti corporei – arti
- Limitazioni articolari
- Anomalie genitali
- Macrosomia
- Obesità

I segni che generano il sospetto. 4 categorie principali

- Dismorfismi multipli (anche solo al volto)
- Deficit di accrescimento pre o postnatale
- Deficit dello sviluppo psicomotorio
- Malformazione(i) maggiore(i) non isolata (+ uno dei precedenti)

Sindrome o non-sindrome.

[Generica – Aspecifica]

Questo è il problema !

● Se "corrono insieme" → Sindrome

Prima escludi che non dipendono tra loro
escludi che non dipendono da
fattori diversi concomitanti

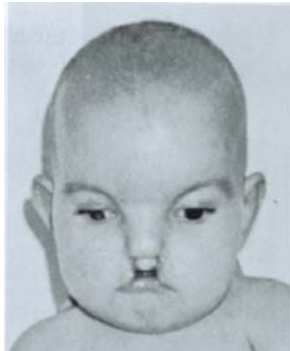
● Se "corre nella famiglia" → Sindrome



Come si arriva alla Diagnosi

1) Analisi del Fenotipo

- A prima vista Gestaltica Alcune (più comuni)



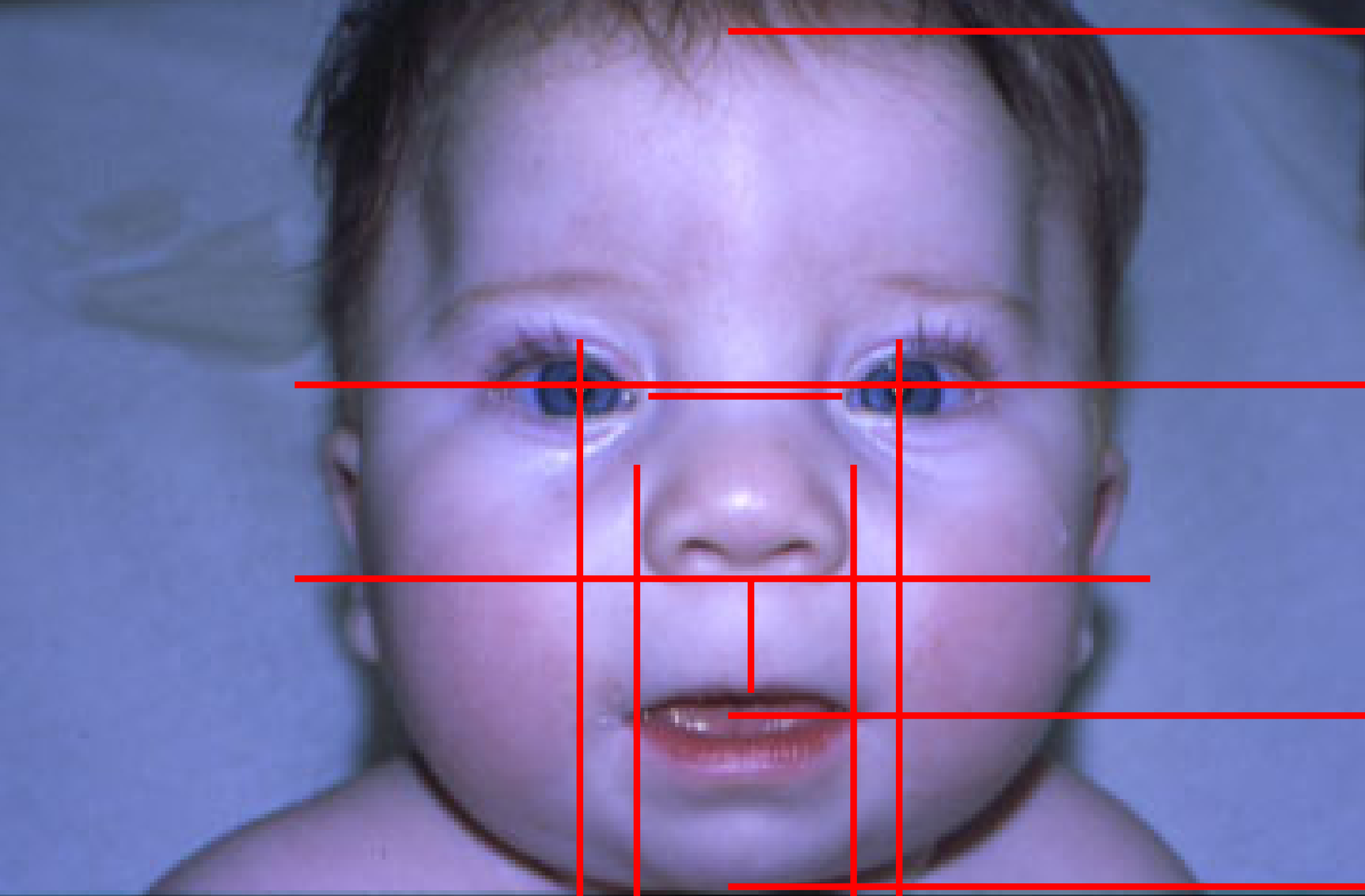
What's in a face?

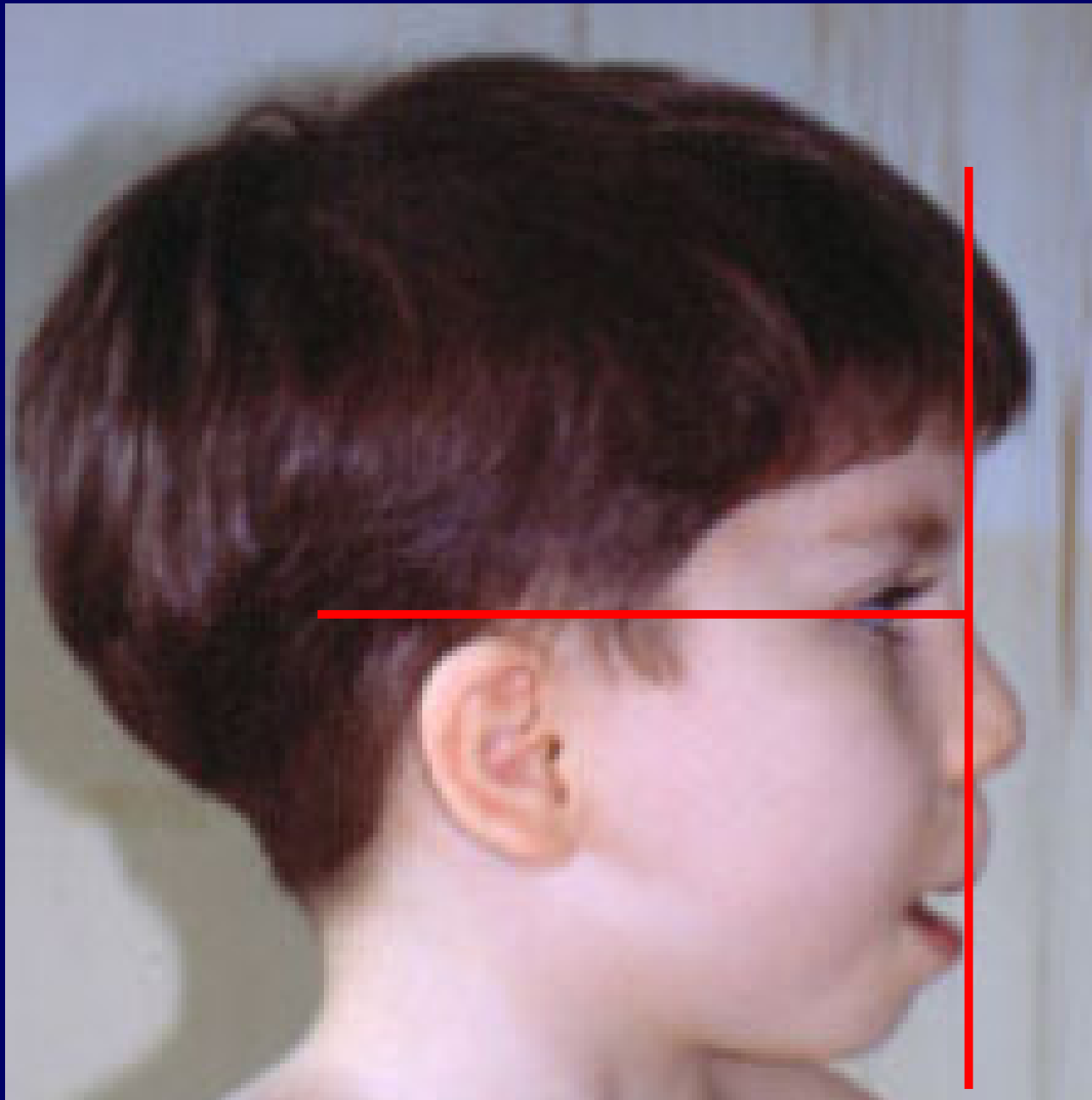
Robin M. Winter

“ A glance at a face can tell the experienced clinician many things about a person – how many fingers they have, whether they are likely to have a congenital heart defect, or be short-sighted, or have inclusions in their red cells, or a defect in a transcription factor binding protein. Sherlock Holmes would have been gobsmacked! “

Nature genetics volume 12 february 1996







1° Memorandum



I figli
fisiologicamente
assomigliano ai loro genitori

Utile a volte richiedere documentazione
fotografica dei genitori, spt da bambini

2° Memorandum



Più raramente
la somiglianza è espressione
della segregazione
di un tratto genetico
patologico AD

3° Memorandum



Non esiste la singola anomalia
minore **PATOGNOMONICA PER...**
Solo l'insieme delle singole
caratteristiche porta alla definizione
di ogni specifico fenotipo

4° Memorandum



Non è solo la positività delle singole anomalie minori a permettere di porre una diagnosi ma le caratteristiche del viso nel loro **INSIEME** (gestalt)

Pazienti 1 e 2

- Costrizione bitemporale
- Sopracciglia un po' arcuate
- Radice nasale alta
- Punta nasale triangolare
- Filtro breve, poco disegnato
- Bocca ampia con labbra carnose

Come si arriva alla Diagnosi

1) Analisi del Fenotipo

- | | | |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| ● A prima vista | Gestaltica | Alcune (s. più comuni) |
| ● Studiando un po' | Gestaltica
Analitica | Molte (270 s. nello Smith) |
| ● Aiutandosi con un PC | Analitica | Moltissime (2.300 s. nel POSSUM) |
| ● Aiutandosi tra esperti | Gestaltica | Tutte le possibili |

STRUMENTI PER LA DIAGNOSI DI SINDROMI DISMORFICHE

- **Conoscenze teoriche**
- **Biblioteca (testi e riviste)**
- **Database (Possum, LDDDB, Internet)**
- **Validazione di (piu') esperti**

**TESTI DI
GENETICA
CLINICA**



Smith's

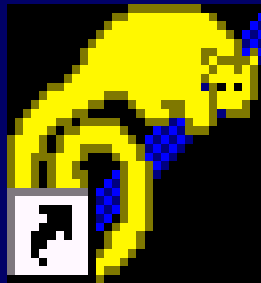
*Recognizable
Patterns of
Human
Malformation*

5th Edition

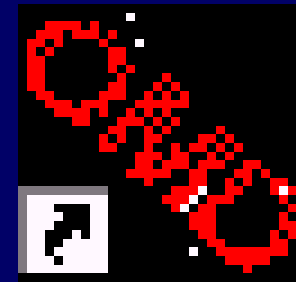
Kenneth Lyons Jones, M.D

Professor of Pediatrics
Chief, Division of Dysmorphology and Teratology
University of California, San Diego
School of Medicine
La Jolla, California

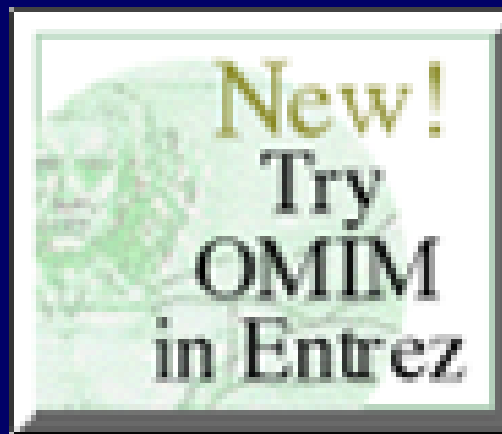
DATABASE DI GENETICA CLINICA



POSSUM 5.1.Ink



LDDDB.Ink



1

Sindromi più comuni che ogni pediatra dovrebbe ri-conoscere

Sindrome	Prevalenza (stimata)
Down	1 / 800
Klinefelter	1 / 1.200
Fra-X	1 / 2.000
→ Noonan	1 / 2.000
Neurofibromatosi 1	1 / 3.000
Del 22 (VCF-Di George)	1 / 4.000
Trisomia 18	1 / 5.000
Turner	1 / 5.000
Sclerosi Tuberosa	1 / 5.800
VATER	1 / 7.000
Artrogriposi multipla	1 / 10.000

Sindromi più comuni che ogni pediatra dovrebbe ri-conoscere

Sindrome	Prevalenza (stimata)
CHARGE	1 / 10.000
→ De Lange	1 / 10.000
Disostosi spond-costale	1 / 10.000
Ehlers-Danlos	1 / 25.000
Facio-auricol-vertebrale	1 / 10.000
→ Marfan	1 / 10.000
Prader Willi	1 / 10.000
Trisomia 13	1 / 10.000
Angelman	1 / 12.000
→ Beckwith-Wiedemann	1 / 14.000
→ Acondroplasia	1 / 15.000

Sindromi più comuni che ogni pediatra dovrebbe ri-conoscere

	Sindrome	Prevalenza (stimata)
→	Williams	1 / 20.000
→	Saethre Chotzen	1 / 25.000
	Poland	1 / 30.000
	Kabuki	1 / 32.000 (Jap)
	Smith Lemli Opitz	1 / 40.000
→	Wolf	1 / 50.000
→	Apert	1 / 70.000
	Crouzon	1 / 80.000
	Cohen	1 / 100.000
	Holt Oram	1 / 100.000
→	Sotos	1 / 100.000

Come si arriva alla Diagnosi

3) Laboratorio routinario

Varie: cariotipo

RM: FMR1 (ricerca dell'espansione delle triplette CGG del gene in Xq27)*

RM ndd, RC prenatale ndd: delezioni subtelomeriche **

4) Follow-up

* Tarleton Gene Clinics 2000

** de Vries J Med Genet 2001

Biologia Molecolare

“Quali vantaggi”

Diagnosi più sicure e tempestive

● Acondroplasia



98 % dei pazienti ha sostituzione G1138A in FGFR3 (4p16)




1 % dei pazienti ha sostituzione G1138C in FGFR3 (4p16)



Biologia Molecolare

"Quali vantaggi"

Correlazione genotipo-fenotipo

- S. di Apert  63 % mutazione S252W
37 % mutazione P253R migliori risultati alla cranioplastica (von Gernet, Clin.Genet 2000)
- S. di Wolf  delezione 4p16.3
 - se del. <3.5 Mb fenotipo lieve (Zollino, Am.J.Med.Genet. 2000)
- S. 5p-  delezione 5p15
 - se del. p15.2 dismorfismi e RM;
 - se del. p15.3 pianto tipico (Cerruti, J.Med.Genet. 2000)

Diagnosi prenatale

Biologia Molecolare

"Quali problemi"

Limiti del Test

- L'analisi di linkage può essere fatta solo in famiglie informative
- L'analisi diretta del DNA è disponibile solo per un numero limitato di sindromi
- Nell'analisi diretta del DNA variabile % di falsi negativi per:
 - eterogeneità allelica: → S. di Marfan
 - eterogeneità di locus: → Sordità neurosensoriali

Biologia Molecolare

“Quali problemi”

Difficoltà Operative

- Difficoltà ad avere una mappa di laboratori affidabili per le diverse patologie
- Alcuni geni di condizioni rare sono disponibili solo in pochi laboratori
- Alcuni laboratori lavorano solo per ricerca ed una volta identificato il gene non offrono il servizio per la clinica

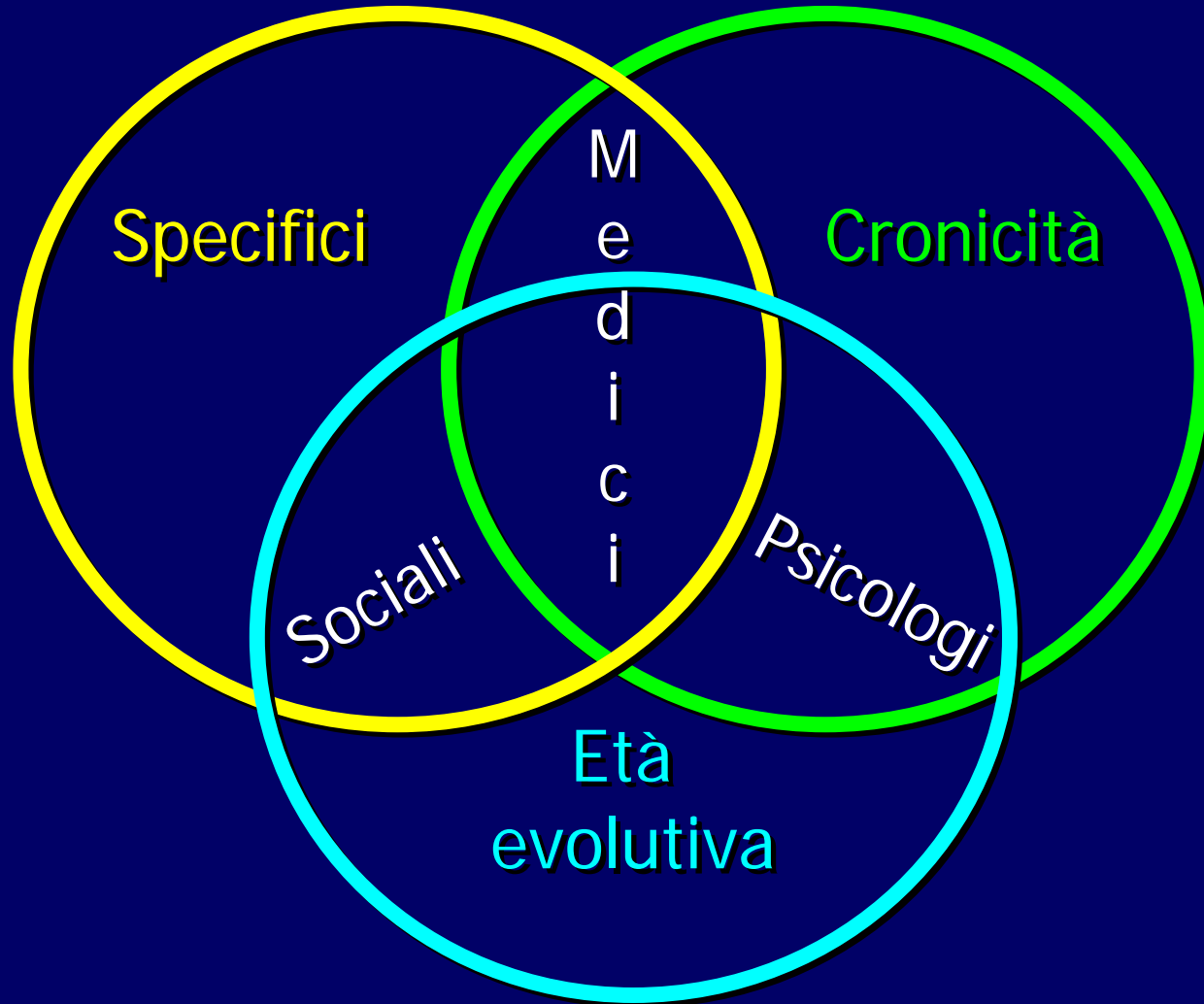
L'importanza del follow-up nella diagnosi

- ▶ Comparsa tardiva di segni utili per l'inquadramento
- ▶ Descrizione in letteratura di fenotipi e simili

Assistenza integrata
al bambino con

“Sindrome Dismorfica”

I bisogni dei bambini con “Sindrome Dismorfica”



*La conditio
sine qua
non*

Role of the Pediatrician in Family-Centered Early Intervention Services

Pediatrics 2001, 107:1155-57

It is vital for pediatricians to be sensitive to their role as the medical care provider on the team promoting rehabilitative therapies for children with disabilities. An environment should be created in which the physician, family, and other service providers work together in a caring, collegial, and compassionate atmosphere that ensures that early intervention services are of high quality, accessible, continuous, comprehensive, and culturally competent.

Ringraziamenti

Prof. Gianfranco Sebastio

Dr. Giancarlo Parenti

Dip. Pediatria, Univ. Federico II, Napoli

Prof. Pierpaolo Mastroiacovo

ICBD , Roma

Dr. Angelo Selicorni

Dip. Pediatria, Univ. Milano