



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "G. Martino" MESSINA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE MEDICHE E CHIRURGICHE
UNITA' OPERATIVA DI GENETICA ED IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Sala Conferenze Ospedale R. Guzzardi - Vittoria (Rg)

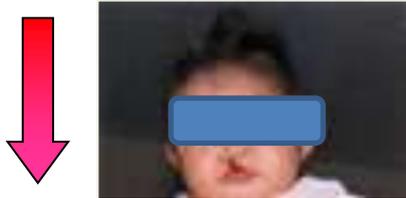
Percorsi
Pediatrici
del
Val di Noto
2015

APPROCCIO AL BAMBINO DISMORFICO

31 Gennaio - 14 Febbraio - 28 Febbraio - 14 Marzo

Silvana Briuglia

La **CONSULENZA DISMORFOLOGICA** è una valutazione medica specifica per identificare dismorfismi o malformazioni utili per la diagnosi clinica di persone con una o più malformazioni.



Malformazioni maggiori



Malformazioni minori



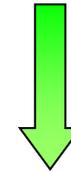
Difetti della morfogenesi che assumono rilevanza clinica e/o estetica e necessitano di un intervento medico



Difetti che non implicano alterazioni morfostrutturali rilevanti sul piano clinico; sono presenti in meno del 4% della popolazione.

La **CONSULENZA DISMORFOLOGICA** è una valutazione medica specifica per identificare dismorfismi o malformazioni utili per la diagnosi clinica di persone con una o più malformazioni.

- ❑ **Malformazione minore singola—13,4% neonati, 3% associata a malformazione maggiore.**
- ❑ **Due malformazioni minori—0,8% neonati, 11% associata a malformazione maggiore.**
- ❑ **Tre o più malformazioni minori—0,5% neonati, 90% associata a malformazione maggiore.**
- ❑ **Associazione con ritardo psicomotorio bassa statura, microcefalia.**



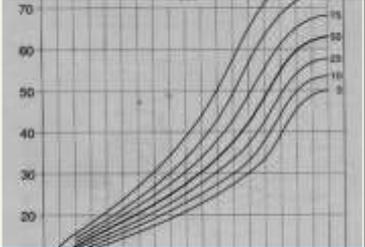
Malformazioni minori



Difetti che non implicano alterazioni morfostrutturali rilevanti sul piano clinico; sono presenti in meno del 4% della popolazione.

Consulenza dismorfologica

Difetti antropometrici



Individuazione di
segni di alterata
morfogenesi



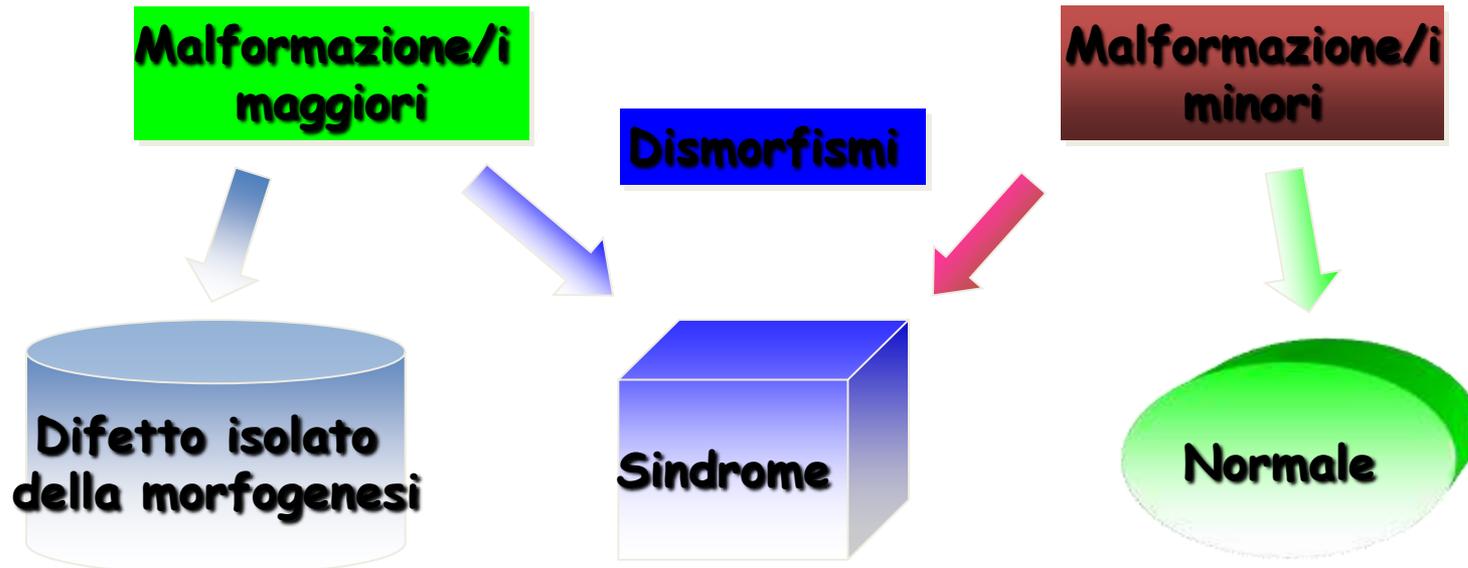
Confronto con familiari



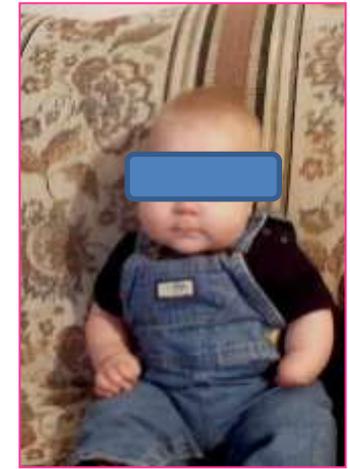
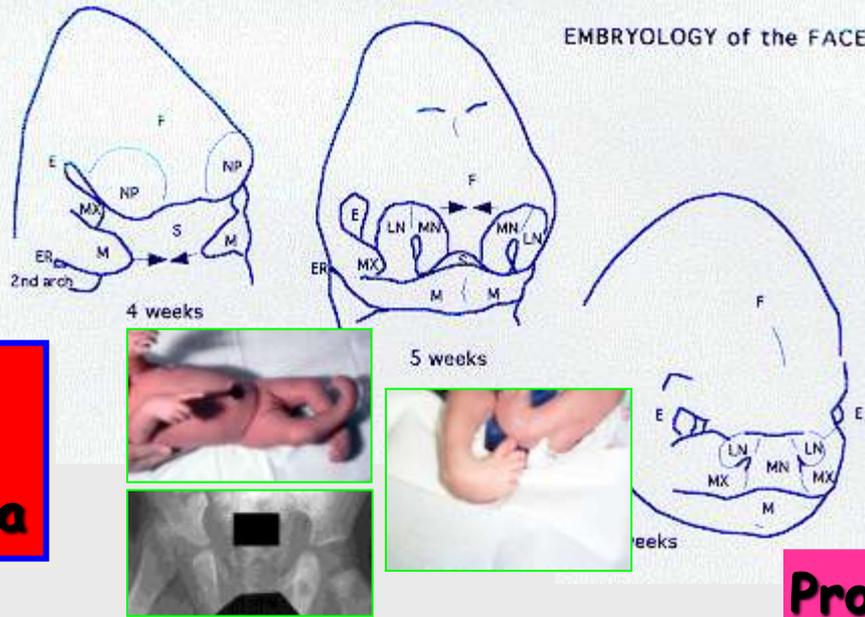
Difetti morfologici definiti sulla base della normale distribuzione nella popolazione ($> 2 DS$)

Varianti fenotipiche difetti con una frequenza

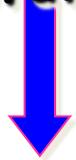
4% e 50%



Tipi di disturbi nella morfogenesi



**Alterata
formazione
di tessuto (genetica
o multifattoriale)**



**Malformazione
(alterazione
del processo
morfogenetico
embrionfetale)**

**Forze anomale su un
tessuto fetale normale
(presentazione podalica
prolungata,
oligoidramnios)**



Deformazione

newborn

**Processo distruttivo
su un tessuto normale
(bande amniotiche)**



Distruzione

LA CONSULENZA GENETICA

La Consulenza Genetica è un servizio medico attraverso il quale i pazienti o i familiari di un paziente,

a rischio per una malattia che può essere genetica

sono informati in merito alle :

- conseguenze di quella malattia
- probabilità di svilupparla e trasmetterla

- modalità con le quali può essere prevenuta

- sul trattamento



DIAGNOSI

**CALCOLO
DEL RISCHIO**

PREVENZIONE

TERAPIA



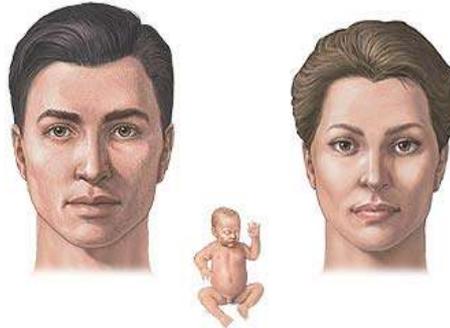
Donne in gravidanza

**Consulenza
genetica**

**sterilità
o infertilità**

**Coppie
con poliabortività**

Genetic counseling can aid couples in making informed decisions about pregnancies



**Soggetti
con
malformazioni**

**Coppie con
precedente
nato malformato**

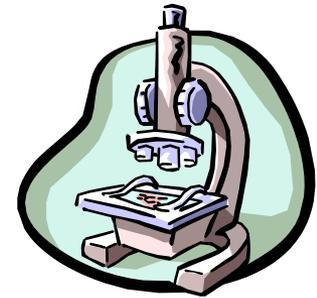
**familiarità
per
malattie genetiche**

DIAGNOSI

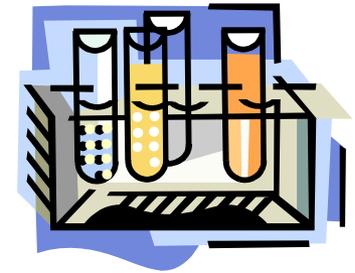
La valutazione clinica è finalizzata a formulare la diagnosi, sulla cui accuratezza si fonda il consiglio genetico.



Fig 6.1 - Treacher Collins



L'esame clinico richiede in molti casi di essere approfondito con indagini di laboratorio e strumentali

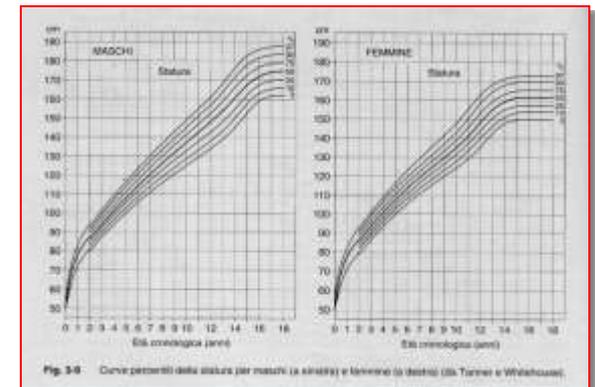
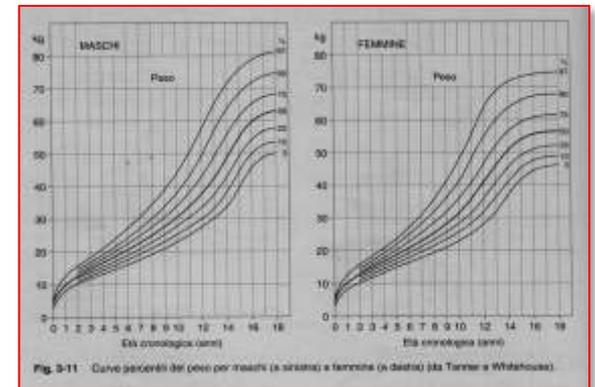


Una volta ottenuta la diagnosi, è possibile stabilire se il problema ha una base genetica e, in caso affermativo, se e con quale probabilità si può ripetere nella famiglia.

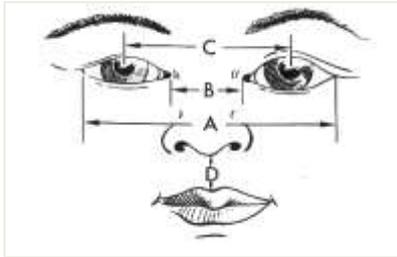
APPROCCIO AL PAZIENTE



ESAME OBIETTIVO

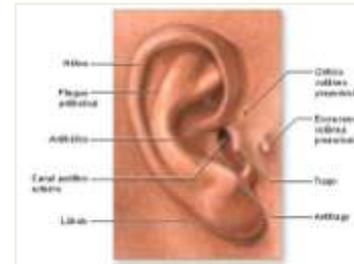


ESAME FENOTIPICO- DISMORFOLOGICO



- ❖ Distanza intercantale esterna ed interna
- ❖ Distanza interpupillare
- ❖ Lunghezza della rima palpebrale

❖ Lunghezza dell'orecchio e la sua posizione rispetto agli altri punti di riferimento del cranio e del volto

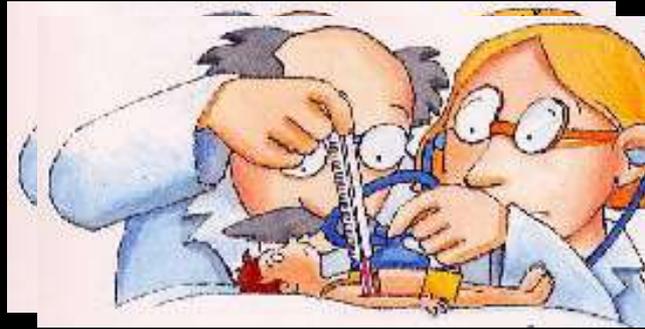


❖ Lunghezza del filtro naso-labia



- ❖ Distanza intermammillare
- ❖ Diametro toracico
- ❖ Misurazioni della mano, dito medio, palmo e misurazioni dei piedi
- ❖ Lunghezza del pene e volume testicolare

ESAME DISMORFOLOGICO



Parametri auxologici (peso, altezza, circonferenza cranica)

Distanza intercantale esterna ed interna

Distanza interpupillare

Lunghezza della **rima palpebrale**

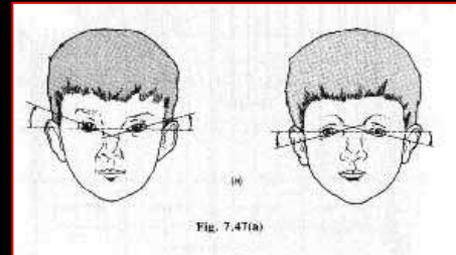
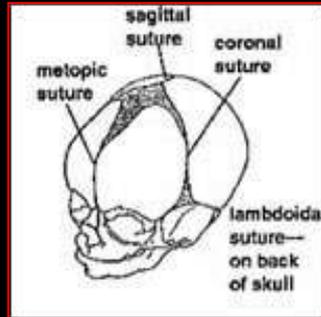
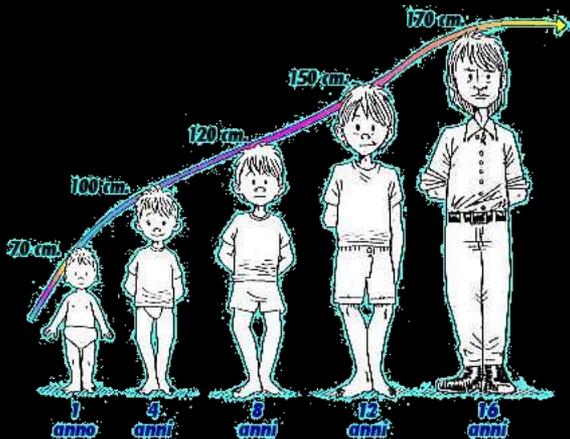
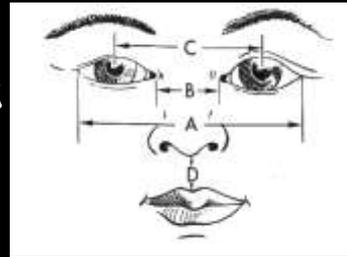


Fig. 7.47(a)

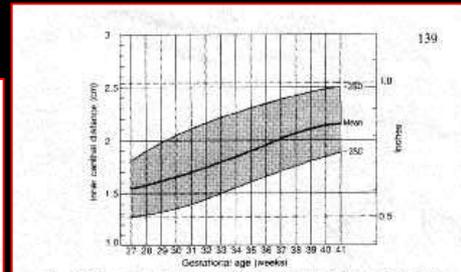
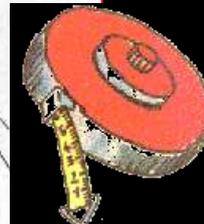
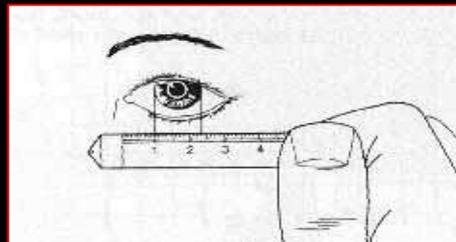


Fig. 7.33 Inner canthal distance, both sexes, at birth. (From Merlob et al. (1984), by permission.)

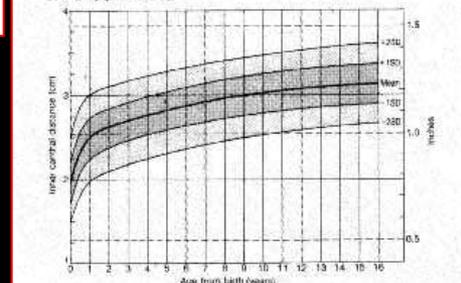


Fig. 7.34 Inner canthal distance, both sexes, birth to 16 years. (From Lacstadius et al. (1969) and Feingold and Bossert (1974), by permission.)



ESAME DISMORFOLOGICO

Lunghezza dell'**orecchio** e la sua posizione rispetto agli altri punti di riferimento del cranio e del volto
 Lunghezza del **filtro naso-labiale**

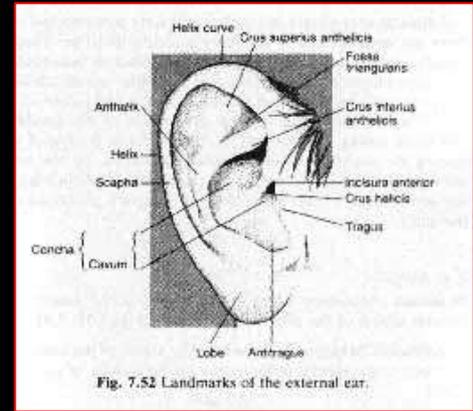


Fig. 7.52 Landmarks of the external ear.

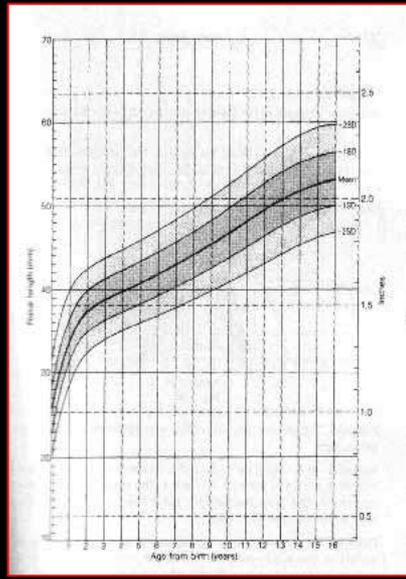
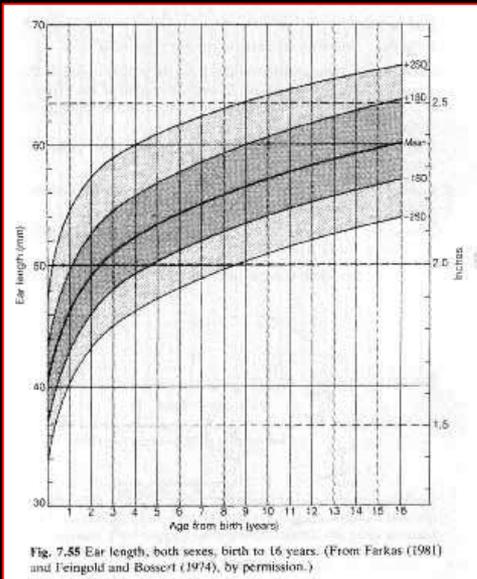
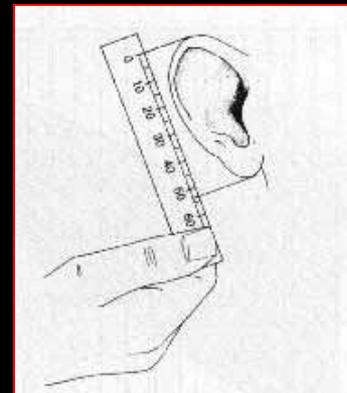
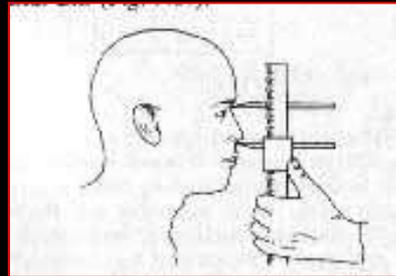


Fig. 7.55 Ear length, both sexes, birth to 16 years. (From Farkas (1981) and Feingold and Bossert (1974), by permission.)



ESAME DISMORFOLOGICO

Distanza intermammillare

Diametro toracico

Misurazioni della **mano**, dito medio, palmo
(profilo metacarpofalangeo)

Misurazioni dei **pie**

Lunghezza del **pene** e volume **testicolare**

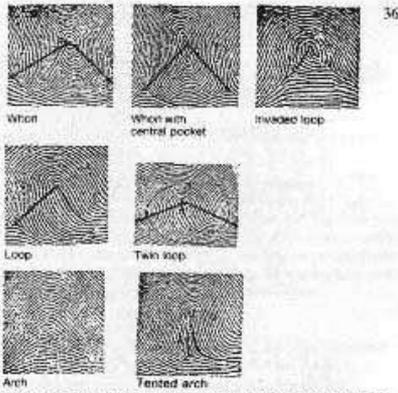
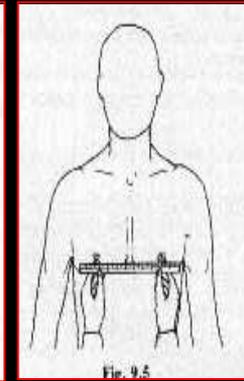
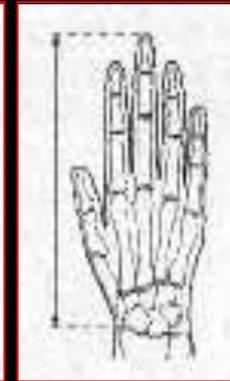
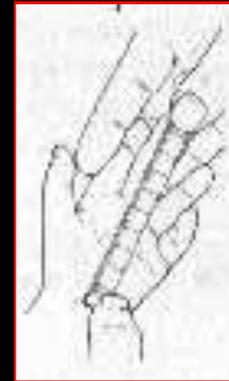
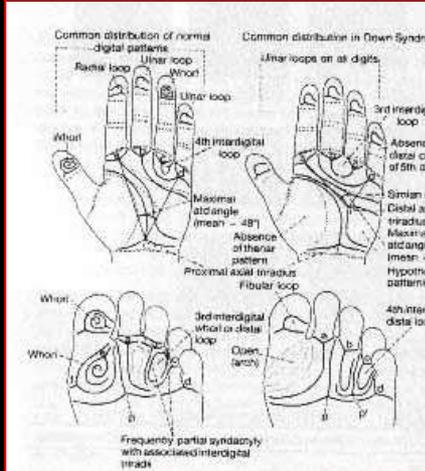


Fig. 12.6(a) Normal fingerprint patterns. (From Martin and Saller (1962), permission.)



Frequently partial syndrome with associated interdigital track

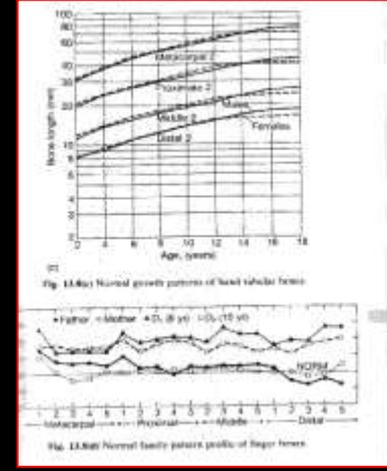


Fig. 11.8(a) Normal growth patterns of hand and finger bones

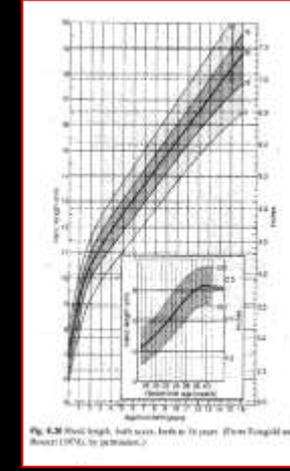


Fig. 11.8(b) Testis length, both sexes, both to 19 years. (From Tanguay and Bouché (1964), by permission.)

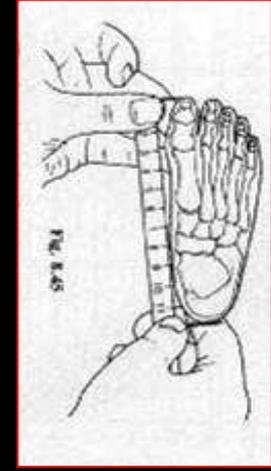
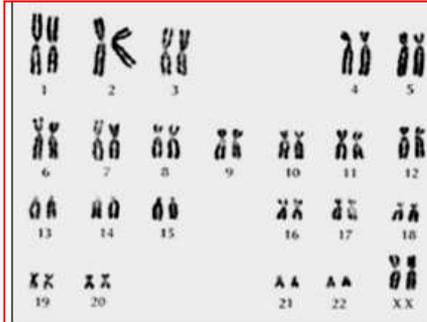
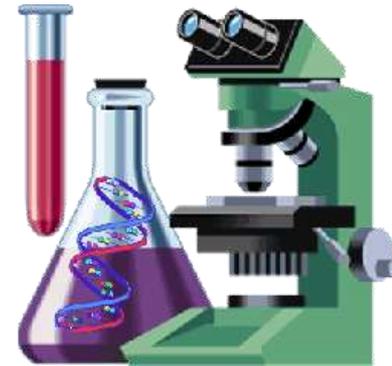
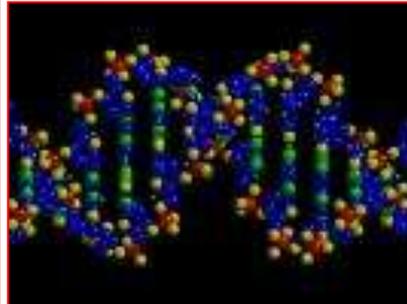
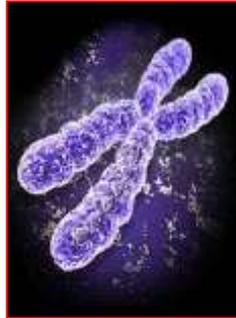


Fig. 11.8(c) Penile length and testicular volume. (From Tanguay and Bouché (1964), by permission.)

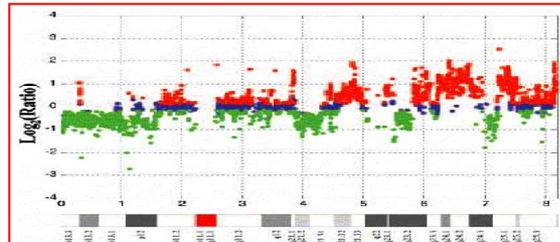
LE OPPORTUNITA' DIAGNOSTICHE OGGI



CARIOTIPO



RX

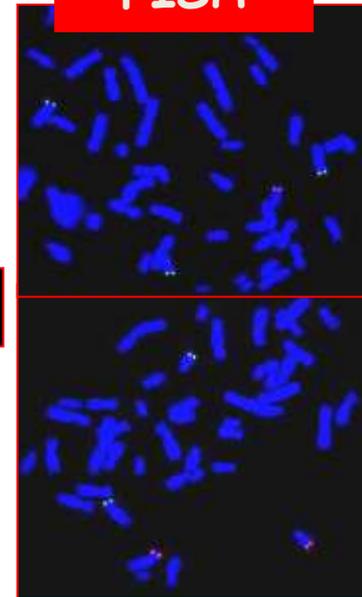


Comparative Genomic Hybridation

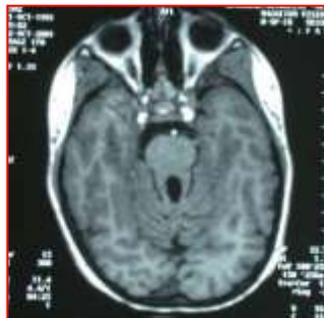


Analisi di Linkage

FISH



ECOGRAFIA



RMN



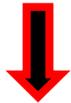
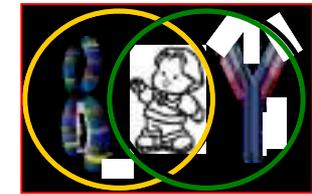
D
A
T
A
B
A
S
E

ORPHANET
POSSUM
OMIM
LONDON DYSMORPHOLOGY

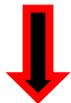
Metodologia di approccio al bambino dismorfico



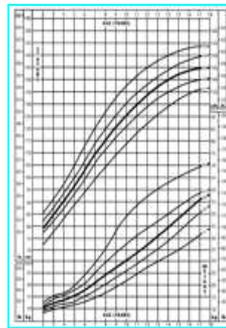
- **Fronte bombée**
- **Naso piccolo**
- **Bocca piccola, labbra di aspetto carnoso**
- **Lingua voluminosa, spesso protrusa**
- **Rima palpebrale sottile obliqua verso l'esterno**
- **Macchie di Brushfield**
- **Cataratta congenita**
- **Mano piccola, larga, tozza**
- **Metacarpi e falangi poco sviluppati e corti**
- **Clinodattilia del V dito**
- **Solco palmare unico**



2001-2004



107 CASI



DIAGNOSI PRENATALE

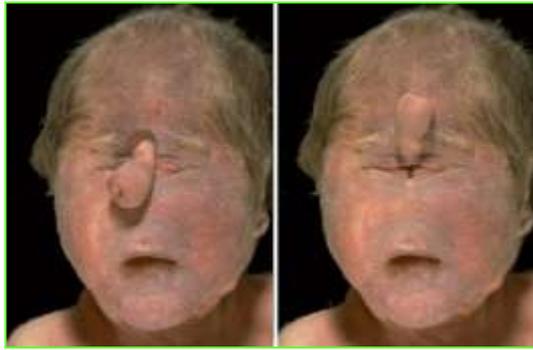
ETA' MATERNA

Linee guida follow-up (American Academy of pediatrics 2001)

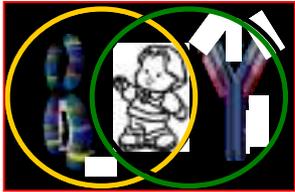
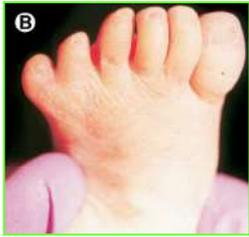


TRISOMIA 21

Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Microcefalia, Trigonocefalia
Ulcerazioni del cuoio capelluto
Microftalmia Colobomi Ciclopia
Anoftalmia Orecchie a basso impianto con anomalie dell' elice
Naso Largo e Piatto. Filtro Assente
Labiopalatoschisi Micrognazia
Cute Lassa **Polidattilia**
Unghie convesse e strette
Piede a Gondola
Criptorchidismo **Utero Bicorne**
Solco palmare unico
Malformazioni Cardiache



2001-2004



7 CASI



DIAGNOSI PRENATALE



TRISOMIA 13
S. DI PATAU

Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Microcefalia con dolicocefalia

Occipite prominente

Ipertelorismo Epicanto

Rima palpebrale stretta

Orecchie a basso impianto da "fauno"

Radice nasale sottile e prominente

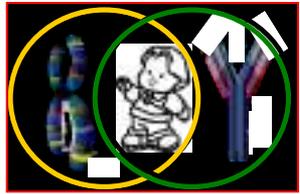
Bocca piccola, palato stretto, ogivale

Micrognazia

Dita della mano flesse con sovrapposizione dell'indice sul medio e del mignolo sull'anulare

Piede piatto con calcagno prominente a piccozza, alluce corto flesso dorsalmente a "martello"

Ipertonia anomalie cardiache e renali



2001-2004

4 CASI

DIAGNOSI PRENATALE



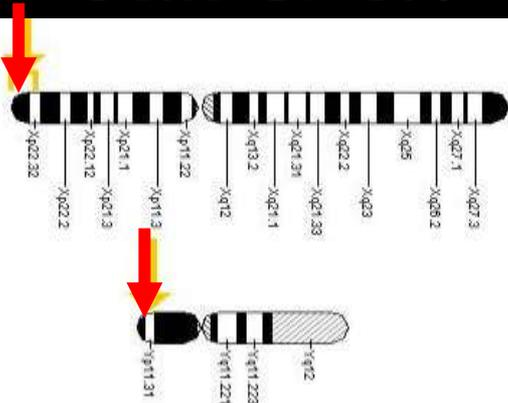
**TRISOMIA 18
S. DI EDWARDS**

Metodologia di approccio al bambino dismorfico



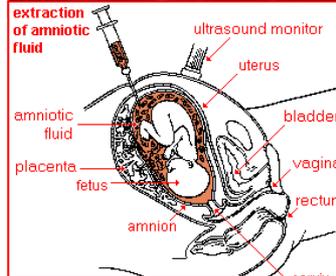
Basso peso corporeo alla nascita
Linfedema delle estremità
Brevità del quarto metacarpo
Bassa statura
Micrognazia
Epicanto
Orecchie sporgenti ad inserzione bassa
Pterigio del collo
Attaccatura bassa dei capelli
Torace a scudo
Telelelia

Gene SHOX

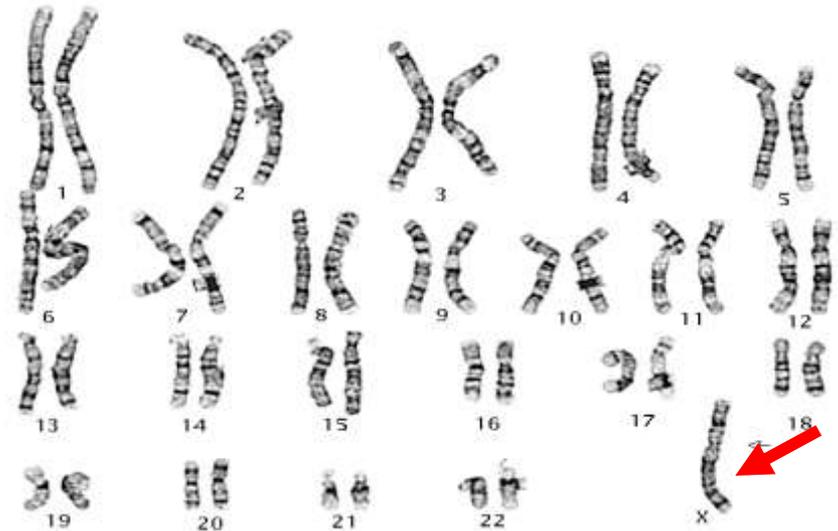


Aploinsufficienza del Gene SHOX (short stature homeobox containing gene) Regione pseudoautosomica (PAR1)
È espresso nelle cartilagini di accrescimento e interviene nella maturazione scheletrica degli arti

IGROMA CISTICO

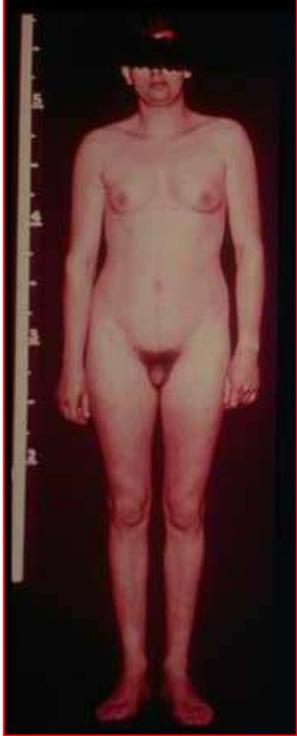


Amniocentesi



SINDROME DI TURNER

Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Insufficiente Virilizzazione

Testicoli Piccoli e Duri

Azoospermia

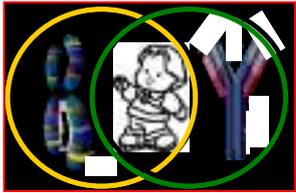
Sterilità

Ginecomastia

Elevata Statura Media

Aumento delle Gonadotropine plasmatiche

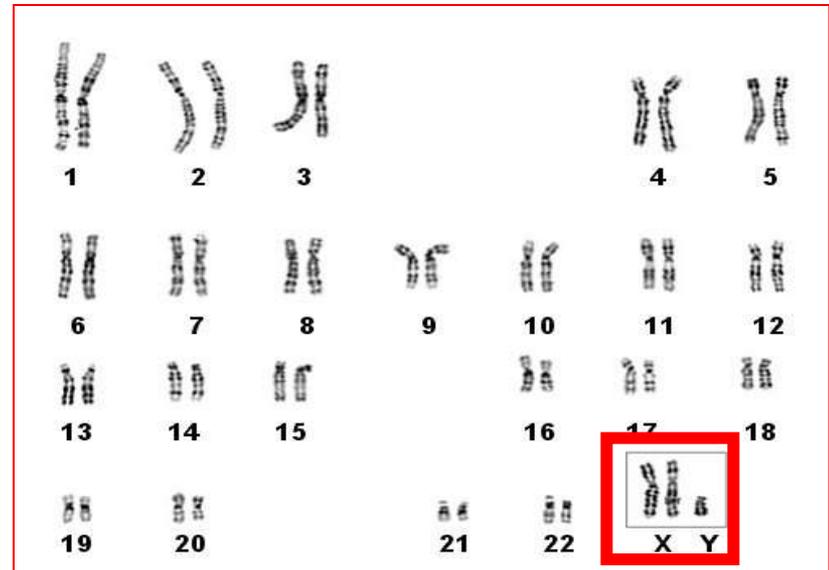
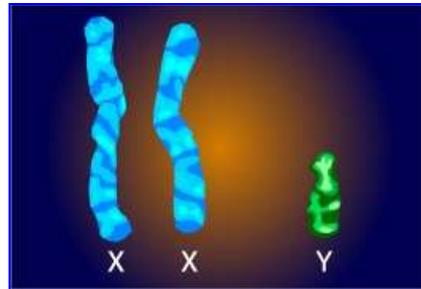
Diminuzione Testosterone



2001-2004



7 CASI



SINDROME DI KLINEFELTER

Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Microcefalia
Difficoltà alla suzione
Pianto acuto simile a un miagolio
Facies arrotondata "a luna piena"
Ipertelorismo
Epicanto
Rime oculari oblique verso il basso
Sella nasale larga e piatta
Impianto basso delle orecchie
Micrognazia
Solco palmare unico
Dita affusolate
Clinodattilia del V dito del piede
Ipotonia

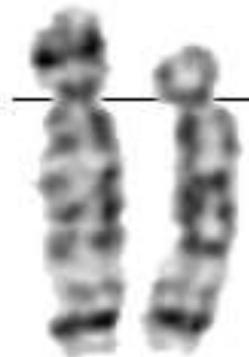
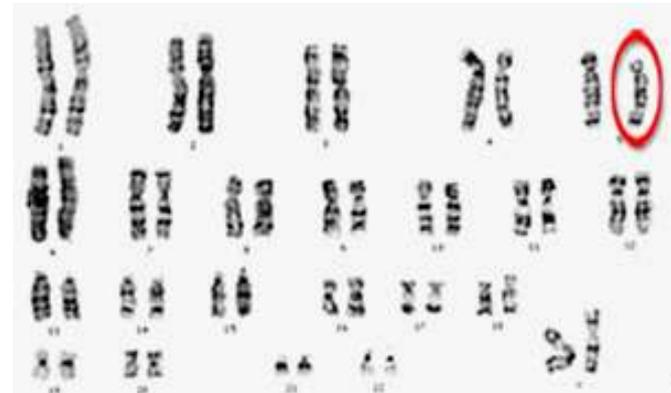
FISH



REGIONE CRITICA

5p15.3 (pianto)

5p15.2 (fenotipo)



Sindrome del cri du chat
sindrome 5p-

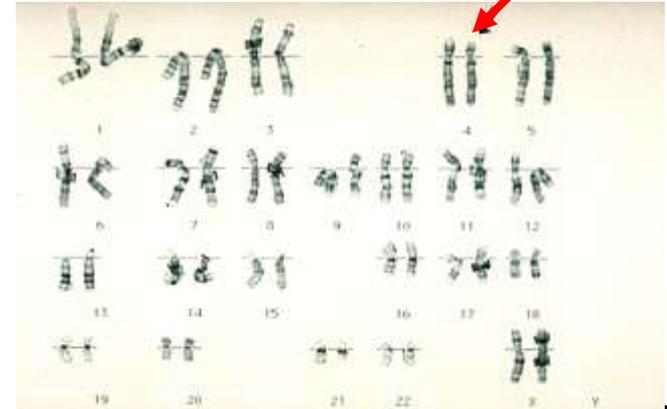
Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Basso peso alla nascita
Ritardo della crescita
Microcefalia
Epicantero **Ipertelorismo** **Strabismo** **Ptosi palpebrale** **Coloboma irideo**
Orecchie grandi, a basso impianto, a disegno semplice
Naso a elmo greco **Glabella prominente**
Filtro profondo per la presenza di 2 pilastri laterali
Micrognazia
Brachimetacarpia **piede cavo equino**
Ipotonia
Cardiopatia congenita
Convulsioni
Ipospadias, criptorchidismo



FISH



Sindrome di Wolf
Sindrome 4p-

Metodologia di approccio al bambino dismorfico

Ritardo mentale, ipotonia. Deficit crescita. Displasia anca.

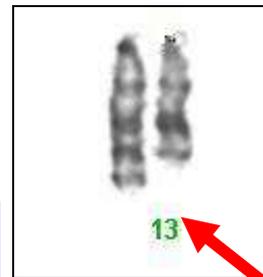
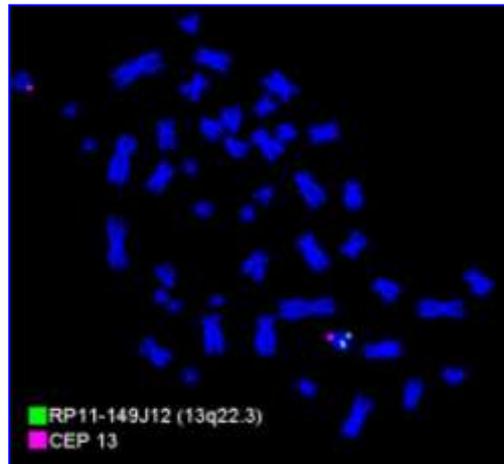
Ipertelorismo, epicanto, rima palpebrale verso il basso, radice nasale larga e piatta, naso piccolo con narici anteverse, filtro nasale lungo, labbra sottili, micrognatia.

Orecchie a basso impianto, ruotate posteriormente, con elice prominente ripiegato a coppa.

Clinodattilia del quinto dito delle mani bilateralmente



Delezione interstiziale di un cromosoma 13 con rottura e riunione tra la banda 13q22.2 e 13q32.1.



46XY del(13)(13pter—q22::q32.1—qter).

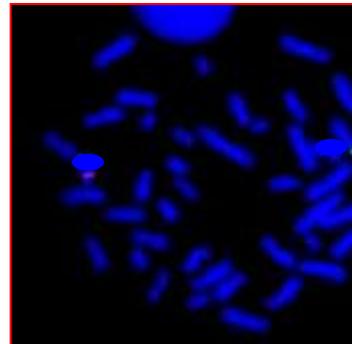
Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Bassa statura
Ritardo mentale
Microcefalia
Ipertelorismo, Epicanto, Ptosi palpebrale, Nistagmo
Strabismo,
Orecchie a basso impianto
Prominenza dell' elice e dell' antielice, Radice nasale appiattita, labbro superiore corto, labbro inferiore rovesciato e sporgente (**bocca a carpa), mandibola sporgente, **dita lunghe, affusolate**, polpastrelli sporgenti a goccia d' acqua, ipotonia, cardiopatie congenite**



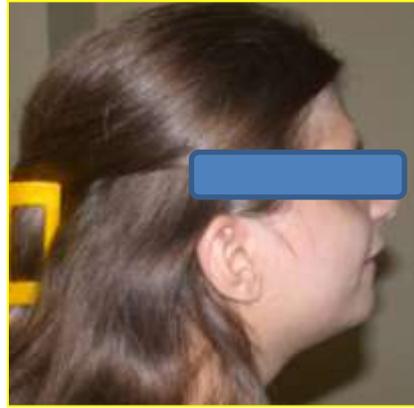
DEFICIT IgA



FISH

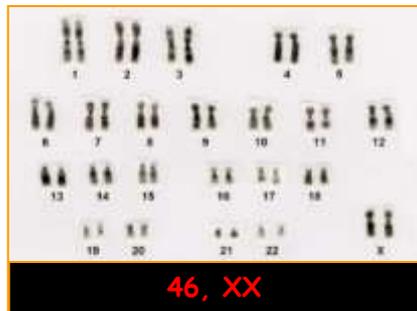
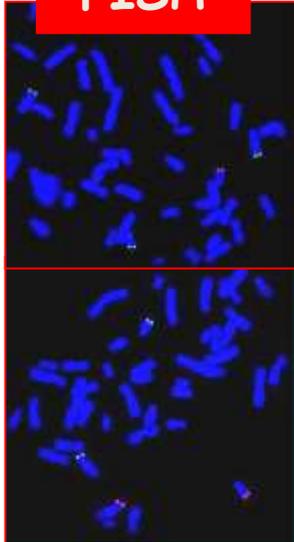
Sindrome 18q-

Metodologia di approccio al bambino dismorfico



Ritardo mentale
Microcefalia
Fronte piccola
Basso impianto dei capelli
Arcate sopraccigliari prominenti
Sopracciglia rade
Telecanto
Ptosi palpebrale bilaterale
Rima palpebrale rivolta verso l'alto
Microcornea
Radice nasale alta
Naso prominente con narici slargate
filtro nasale lungo
Bocca grande con rima rivolta verso l'alto
Micrognatia
Orecchie grandi, a basso impianto, ruotate posteriormente, elice spesso
Camptodattilia e clinodattilia del 5° dito
Limitata supinazione del polso e distensione del gomito pterigi bilaterali
piedi piccoli a dondolo ed extraruotati.

FISH



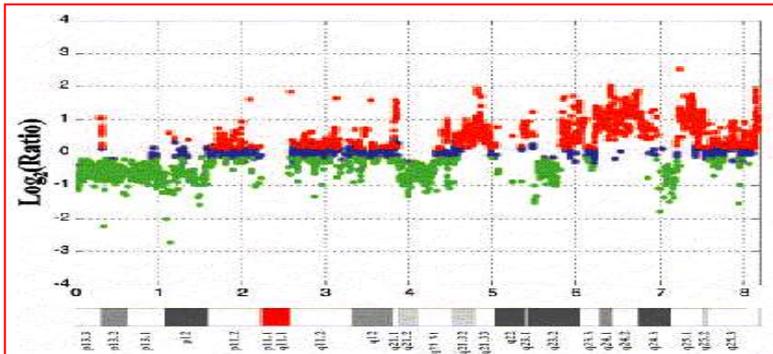
MICRORIARRANGIAMENTO STRUTTURALE DELLE REGIONI SUBTELOMERICHE

Delezione della regione subtelomerica del braccio lungo di un cromosoma 18 ed una duplicazione della regione subtelomerica del braccio corto di un cromosoma 9, da malsegregazione di traslocazione bilanciata materna (9:18)(pter:qter).

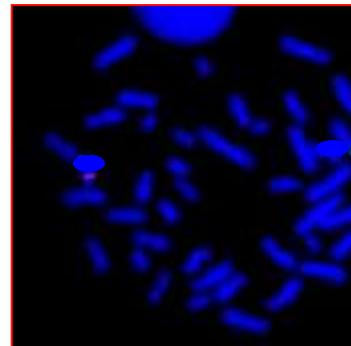
Metodologia di approccio al bambino dismorfico



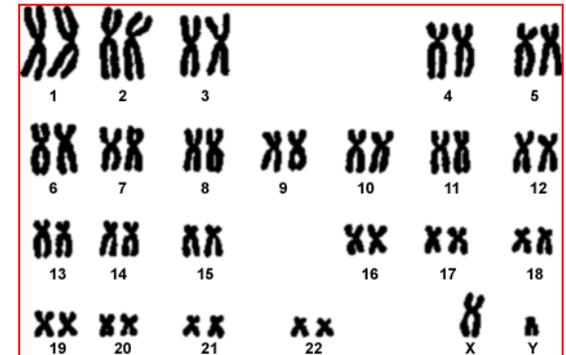
Brachicefalia
Profilo piatto
Ipoplasia del mascellare
Ipertelorismo
Radice nasale piatta
Brachisindattilia
Ritardo mentale
Iperattività



Comparative Genomic Hybridation
Microdelezione interstiziale in 17p11.2



FISH



46, XY

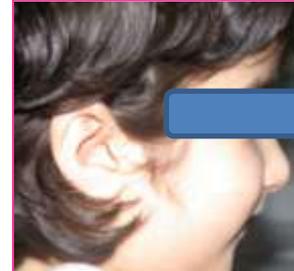
SINDROME DI SMITH-MAGENIS

Greenberg et al. (1991) Natacci et al. (2000) Shaw et al. (2002)

DIAGNOSI A COLPO D' OCCHIO



Microcefalia
Sopracciglia folte/spesse
Rime palpebrali antimongoloidi
Epicanto
Ipertelorismo
Naso a becco d'uccello con radice larga
Bocca piccola con palato ogivale/stretto
Micrognazia



Bassa statura/nanismo
Irsutismo
Pectus excavatum Difetti cardiaci congeniti ,
Brachidattilia Disostosi delle falangi terminali che sono corte, grosse, a spatola , talora duplicate
La falange distale è anche deviata radialmente per cui il pollice è deviato (mano a talpa).

SINDROME DI RUBINSTEIN TAIBY



Mutazioni gene CBP

Anomalia proteina nucleare coattivatrice nella regolazione dell' AMP ciclico

Cromosoma 16p13.3



DIAGNOSI A COLPO D' OCCHIO



Ritardo mentale
Bassa statura
Criptorchidismo



Facies ipotonica Iperptelorismo, rime palpebrali lunghe rivolte verso il basso, eversione palpebra inf, sopracciglia rade lateralmente e arcuate, ciglia lunghe, radice nasale piatta, punta bulbosa, orecchie prominenti con lobi grandi, bocca grande, labbra spesse.

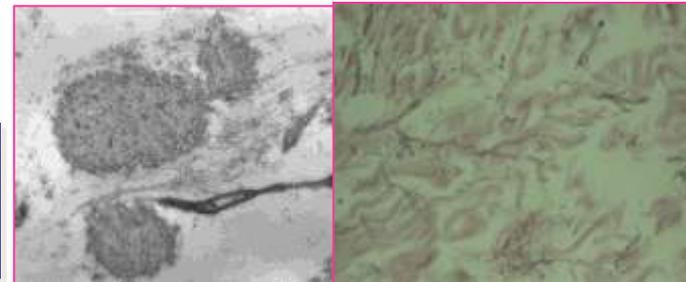


Cutis laxa
Cute flaccida e ridondante, particolarmente al viso, collo, addome ed estremità.
Ridotto ritorno elastico dopo stiramento.
Dermatocalasia e dermatolisi.



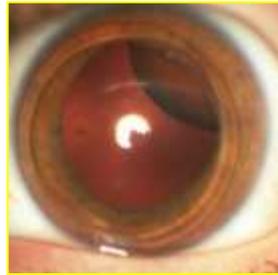
Sindrome di Kabuki

L'analisi microscopica mostrava una normale struttura epidermica, ma accumulo di fibre collagene e rarefazione di fibre elastiche.



Salpietro DC, Vaccaro M, Briuglia s, Merlino MV, Guarneri B, Dallapiccola B. Cutis laxa in Kabuki make-up syndrome. Journal of American Academy of Dermatology, in press

Approccio al bambino dismorfico con magrezza

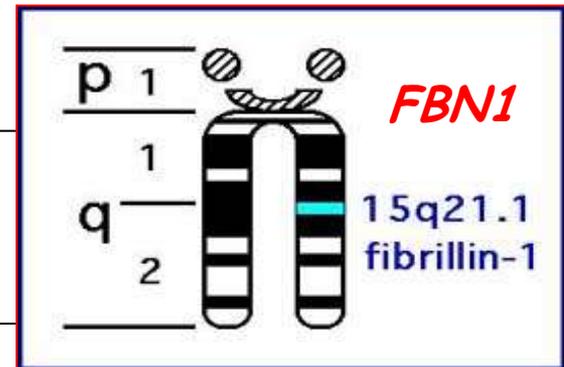


Ipotonia
Arachnodattilia
Segno di Steenberg
Lassità articolare e slogature
Viso lungo con ↓ della mimica
Lussazione franca della lente
Prolasso della valvola mitrale
Dilatazione radice aortica

Sindrome di Marfan



> 100 mutazioni distribuite lungo il gene fibrillina

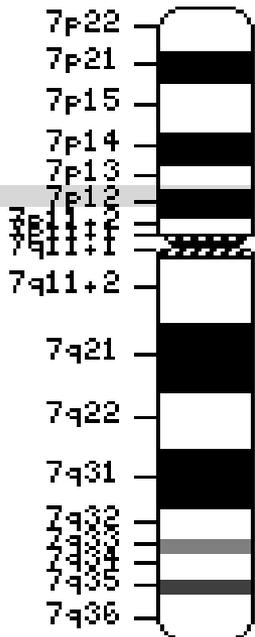


Approccio al bambino dismorfico con magrezza



Ritardo di crescita pre e postnatale
Cranio pseudo-idrocefalico
Bozze frontali prominenti
Facies triangolare
Disturbi metabolici (ipoglicemia)
Sclere blu
Asimmetria corporea
Macchie caffè-latte
Clinodattilia 5° dito
Sindattilia II-III dito piedi
Intelligenza normale

Sindrome di Silver-Russel



Locus 7p12-p11.2
Gene GRB10

Il gene **GRB10** ha un effetto di soppressione sulla crescita, attraverso l'interazione sia con il recettore per l'IGF-1 sia con il recettore per il GH.

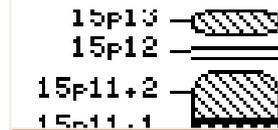
AD: Sporadico; Eterogeneità
Riarrangiamenti cromosomici
Cromosoma 15 o 2 ad anello
Delezione interstiziale 8q
Traslocazione 17q25
Disomia uniparentale materna 7

Silver et al, 1953; Russel et al, 1954;
Kotzot et al, 1995; Prakash-Cheng et al, 2001

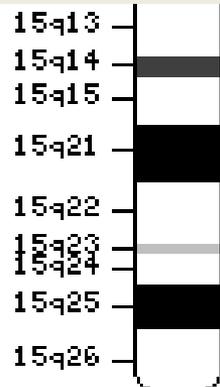
Approccio al bambino dismorfico con obesità



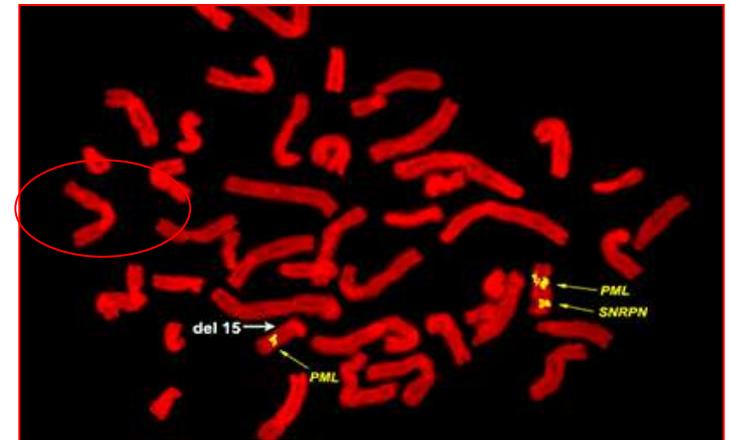
Ipotonia nei primi anni
Difficoltà suzione
Mani e piedi piccoli
Ritardo psicomotorio
Da 6-12 mesi appetito vorace e obesità grave
Bassa statura



Locus 15q11-q13



Sindrome di Prader-Willi



Gene SNRPN

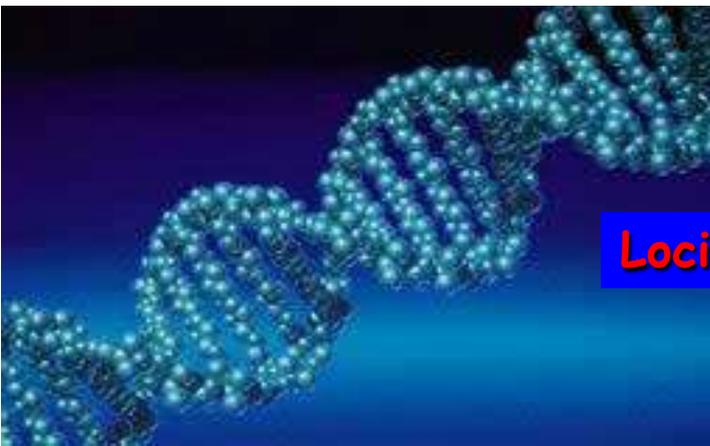
- **Delezione 15q11-q13 paterna (80%)**
- **Disomia uniparentale materna (20%)**
- **Mutazioni del centro dell'imprinting (rare)**

Approccio al bambino dismorfico con obesità



Obesità
Bassa statura
Ritardo mentale
Microcefalia
Polidattilia
Retinite pigmentosa
Ipoplasia corpo calloso
Convulsioni febbrili
Esadattilia post-assiale ai piedi
Appendici sessili postassiali alle mani

Sindrome di Bardet-Biedl



Loci noti:

11q13 (BBS1)
16q21 (BBS2)
3p13-p12 (BBS3),
15q22.3-q23 (BBS4)
2q31 (BBS5)
20p12 (BBS6)
BBS7, and BBS8 gene



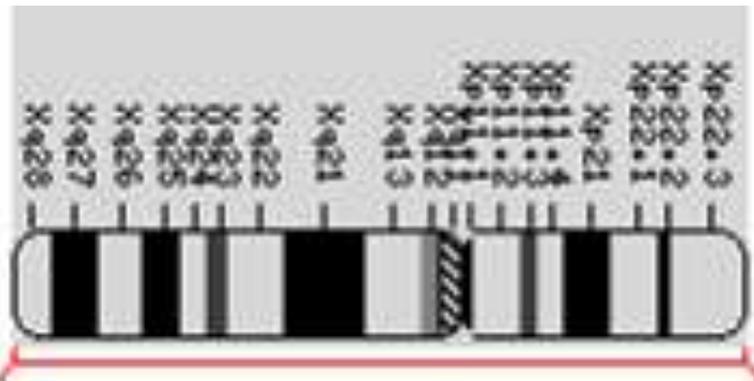
Approccio al bambino dismorfico con obesità



Ritardo mentale
Bassa statura ($p < 3$)
Facies rotondeggiante
Ipertelorismo con ptosi palpebrale
Naso piccolo con narici anteverse
Filtro nasale lungo e liscio
Micrognatia
Impianto basso delle orecchie con angolazione posteriore
Mani piccole, brachidattilia
Scroto a scialle

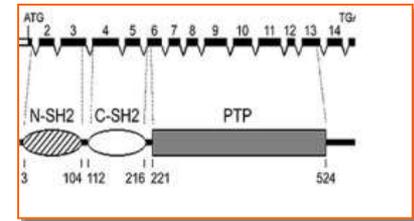
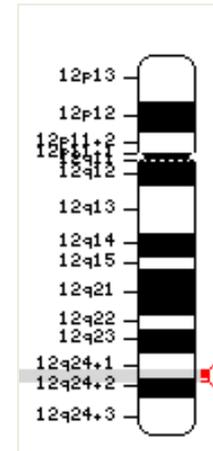
Sindrome di Aarskorg

La sindrome è causata dalla mutazione nel gene **FGD1** (displasia facio-genitale tipo 1) che mappa su **Xp11.21**. Sono stati riportati casi familiari che evocano un modello di trasmissione autosomica.





Bassa statura
 Difficoltà di crescita ponderale
 Problemi di alimentazione
 Orecchie a basso impianto ruotate posteriormente
 Sordità
 Ptosi palpebrale
 Iperptelorismo
 Rime palpebrali verso il basso e l'esterno
 Micrognatia
 Pterigium colli
 Igroma cistico
 Cardiopatie congenite
 Stenosi della polmonare
 Cardiomiopatia ipertrofica
 Pectus carinatum superiormente
 Pectus escavtum inferiormente

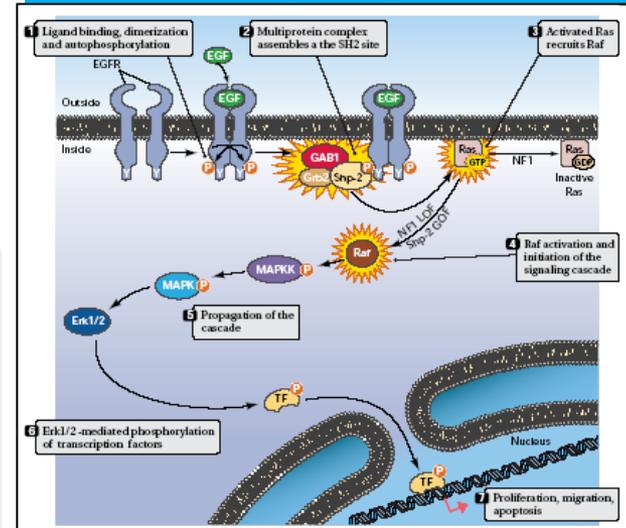


- APPARATO GENITO-URINARIO
- SISTEMA ENDOCRINO
- APPARATO SCHELETRICO
- CAPELLI E CUTE
- SISTEMA LINFATICO
- SISTEMA NERVOSO
- ALTERAZIONI EMATOLOGICHE
- NEOPLASIE

Sindrome di Noonan (OMIM 163950) 1:5000

AD,
 Gene PTPN11: 12q24
 SHP-2 (40%)
 KRAS: 12p12.1 (5%)
 SOS1: 2p22-p21 (20%)
 RAF1: 3p25 (3%)

attivazione del pathway RAS-MAPK

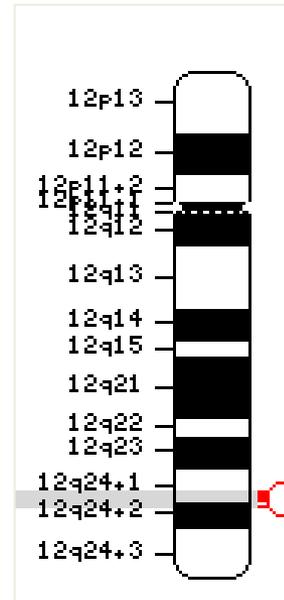


Sindrome LEOPARD (OMIM 151100)

- Lentigines
- ECG conduction defects
- Ocular hypertelorism
- Pulmonary stenosis
- Abnormalities of genitalia
- Retardation of growth
- Deafness
- Alterazioni scheletriche



Gene **PTPN11**
(90%)



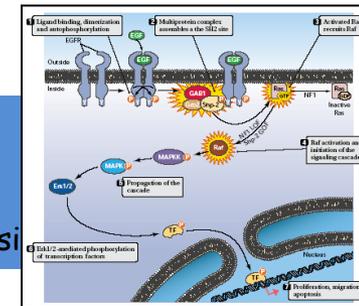
Digilio et al. 2002, Kalidas K et al 2004, Kalidas et al. (2005)

Sindrome CFC (OMIM 151100)

- Facies caratteristica (100%), macrocefalia relativa dolicocefalia, lineamenti grossolani con gli anni, orecchie non caratteristiche con solchi
- Strabismo 75%, errori refrattivi 70%, nistagmo 50%
- Ritardo mentale lieve-grave, ventricomegalia 40%, convulsioni 50%
- Difetti ectodermici *(>90%)
- Alterazioni della motilità intestinale
- Cardiopatie congenite (75%), cardiomiopia 40%
- Ritardo della crescita postnatale



BRAF (75%)
MEK1/2 (20%)
KRAS (5%)
Nel 65% dei casi



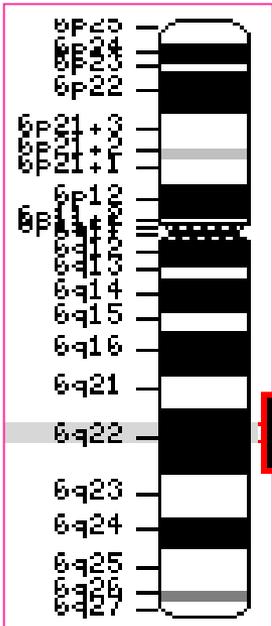
Approccio al bambino dismorfico con bassa statura



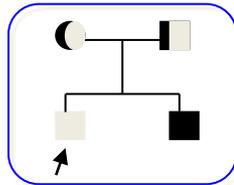
- "Bird face"
- Bassa statura
- **Ipoplasia mandibolare**
- Anomalie dentarie
- Ipotricosi
- Ipoplasia cartilagine nasale
- Clinodattilia V dito
- **Ritardo mentale**
- **Ridotti livelli di GH e IGF-1**



SINDROME DI HALLERMAN-STREIFF



GJA1 → CX43 6q22-23



Mutazione del gene **GJA1** riscontrata in omozigosi nel nostro paziente e in eterozigosi nei genitori

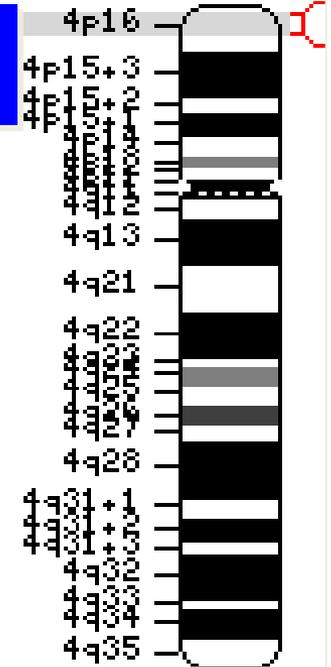
227G>A → R76H

Approccio al bambino dismorfico con bassa statura



Bassa statura pre e postnatale
Arti corti
Polidattilia postassiale
Cardiopatìa
Alterazioni denti
Alterazioni unghie
Frenuli orali

Locus 4p16
Gene EVC



SINDROME DI ELLIS-VAN-CREVELD



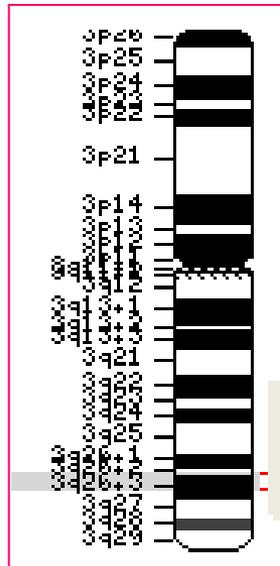
Approccio al bambino dismorfico con anomalie degli arti



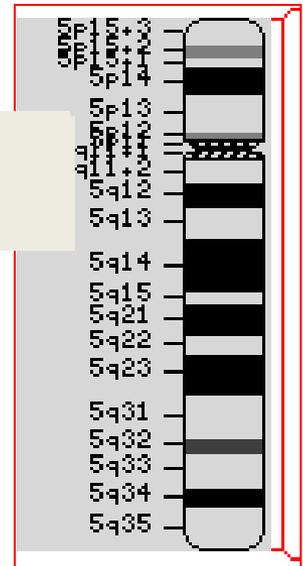
Ritardo crescita pre e post-natale
Ritardo mentale
Microcefalia, occipite piatto
Sinofria, sopracciglia
folte/spesse
Ciglia lunghe/spesse/ricurve
Telecanto
Micrognazia
Aplasia /ipoplasia degli arti



SINDROME CORNELIA DE LANGE



Gene NIPBL
Locus 5p13.1



Autosomica Dominante
Gene Map Locus: [3q26.3](#)

Approccio al bambino dismorfico con anomalie degli arti



Bassa statura
Microcefalia
Asimmetria corporea
Malocclusione
Scoliosi
Camptodattilia e clinodattilia
dei quinto dito
Sindattilia cutanea delle dita
Polidattilia post-assiale
delle mani e dei piedi
Ritardo mentale
Epilessia



Displasia bilaterale 5° e 6° dito



SINDROME DI OLIVER

Approccio al bambino dismorfico con anomalie degli arti



Aplasia del radio bilaterale

Ipoplasia dell'ulna

Sindattilia 1°-2°-3°-4° e 5° dito della mano

Malformazione di Madelung

Bassa statura

Piastrinopenia

Cardiopatia congenita (particolarmente tetralogia di Fallot e difetto del setto interatriale)



Rx arti superiori: clavicole arcuate, anomalia dell'articolazione scapolo-omerale, agenesia bilaterale del radio con ipoplasia bilaterale dell'ulna.

Rx mani: sinostosi completa delle ossa del carpo della mano destra. Sinostosi tra trapezio e scafoide della mano sinistra ed ipoplasia del trapezoide, 5° metacarpo più corto, impiantato più prossimamente.

Rx cranio documentava occipite piatto, ipoplasia delle orbite.

Due casi descritti con cariotipi alterati

46,XY, dup(8)(p23.1p23.1),

46,XY,t(1:7)(q42;p15).

Ricerca di geni candidati al 7p

SINDROME TAR

Approccio al bambino dismorfico con ritardo mentale



Anomalie comportamentali

Disturbi linguaggio

Facies caratteristica (faccia lunga, orecchie grandi, prognatismo)

Iperestensibilità

Macrorchidismo

Convulsioni

Psicosi

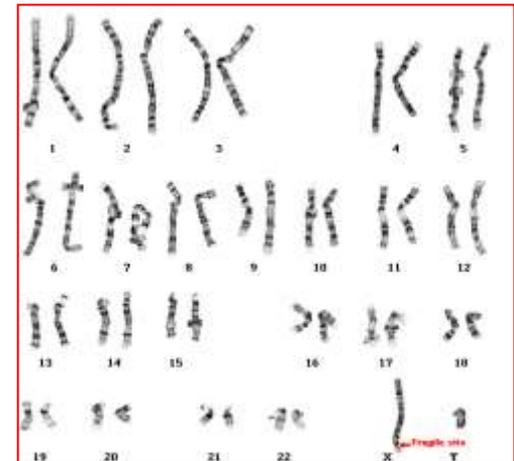
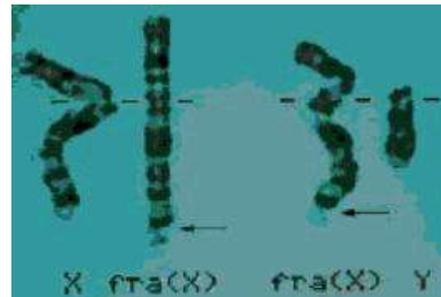
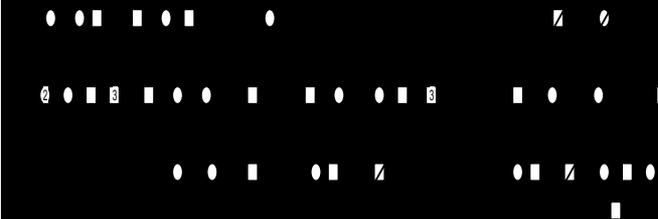
Autismo

Ipotonia



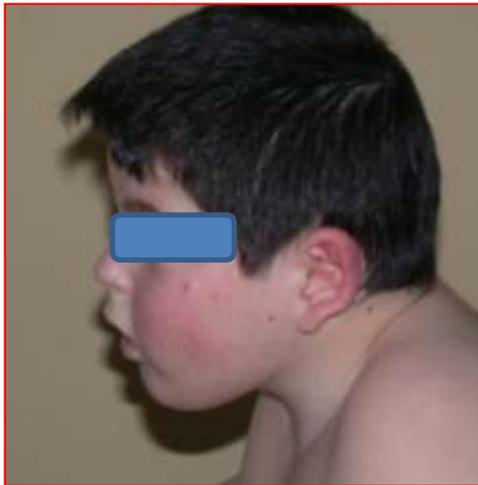
SINDROME X-FRAGILE

Famiglia affetta da S. X Fragile



- Locus xq27.3
- gene **FMR-1**
- codifica per una **proteina FMRP**

Approccio al bambino dismorfico con ritardo mentale



Ritardo mentale

Bassa statura

Contratture

Cute marezzata

Ipercheratosi delle mani

Basso impianto dei capelli

Infossamento bitemporale

Fronte piccola

Sinofrosi

Ipertelorismo

Naso corto

Bocca piccola, labbra sottili

Micrognatia

Orecchie basso impianto

Camptodattilia

46, X, der(Y)t(X;Y)(q28;q11.2)

Delezione porzione Yq11.2

Traslocazione tratto Xq28 su crom Y

**TRASLOCAZIONE
CRIPTICA Xq28**

Approccio al bambino dismorfico con ritardo mentale



Ipertelorismo
Blefarofimosi bilaterale
Ciglia sottili solo sulle palpebre sup
Sopracciglia rade, sottili, arcuate
Radice nasale appiattita, narici piccole
Filtro nasale lungo e liscio
Bocca piccola, labbra sottili,
Lingua protrusa
Orecchie dismorfiche



Confirmation of NablusMask-like Facial Syndrome

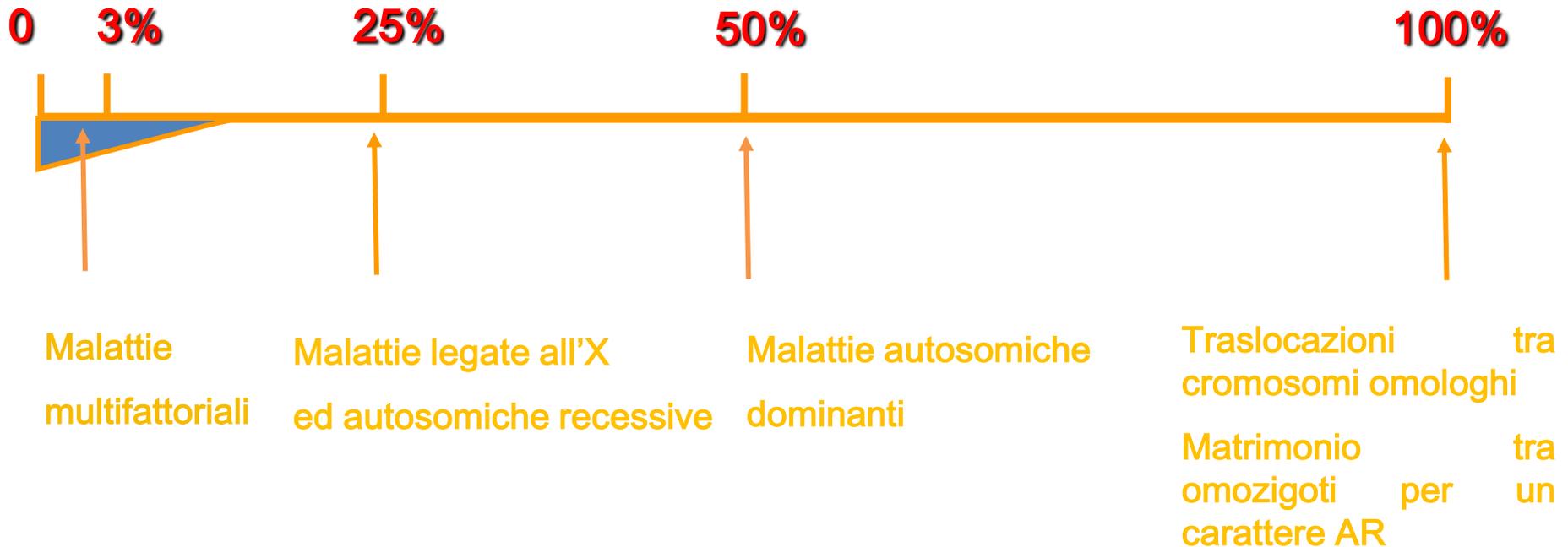
CD Salpietro, S Briuglia, MV
Merlino, L Rigoli, B
Dallapiccola
Am J Med Genet, 2003



Nablus Mask-Like Facial Syndrome
Teebi AS, Am J Med Genet, 2000

SINDROME DI NABLUS

CALCOLO DEL RISCHIO



Il rischio riproduttivo è un valore percentuale che varia tra 3 e 100.

Il calcolo del rischio si fonda sulla legge della probabilità. Nel caso di eventi mutuamente esclusivi secondo la legge della somma. Nel caso di eventi indipendenti secondo la legge della moltiplicazione.

**I rischi di ricorrenza devono essere confrontati con i rischi generali della popolazione.
Rischi empirici per le patologie cromosomiche e multifattoriali.**

Rischio riproduttivo di specie: 3%



Le **cause** della non-disgiunzione meiotica non sono conosciute

è noto che la frequenza di questo errore nella divisione cellulare aumenta proporzionalmente con l'**età materna**

Rischio di sbilanciamento cromosomico in rapporto all'età materna alla nascita

Età materna	Rischio	Età materna	Rischio
15	1/1859	31	1/459
16	1/1789	32	1/392
17	1/1712	33	1/332
18	1/1631	34	1/278
19	1/1546	35	1/230
20	1/1456	36	1/172
21	1/1361	37	1/188
22	1/1264	38	1/153
23	1/1167	39	1/97
24	1/1070	40	1/76
25	1/972	41	1/59
26	1/876	42	1/45
27	1/784	43	1/34
28	1/695	44	1/25
29	1/611	45	1/19
30	1/532	46	1/14

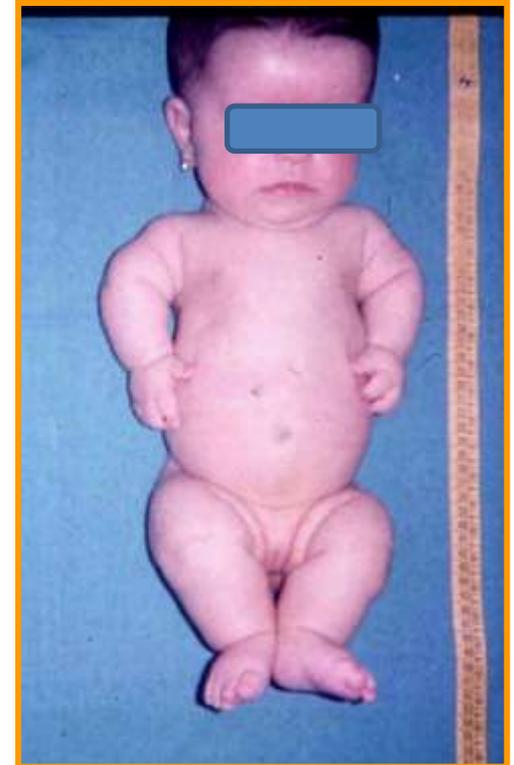
Se l'idoneità biologica è ridotta, ma è diversa da zero, una percentuale dei pazienti nasce da un genitore ammalato, ma la maggior parte origina per nuova mutazione

Esempio: **acondroplasia**, una forma di nanismo; circa il 10% dei casi viene trasmesso dal genitore affetto



EFFETTO DELL'ETÀ PATERNA

La frequenza delle nuove mutazioni aumenta proporzionalmente con l'età del padre



CONSANGUINEITÀ

Se una malattia autosomica recessiva è **rara**
 è tanto più probabile che origini dal **matrimonio tra consanguinei**

I **cugini di primo grado**, che hanno
 i nonni in comune,in assenza di patologie
 rilevanti in famiglia

hanno un **rischio riproduttivo doppio** **6%**

rispetto a quello della **popolazione generale** **3%**

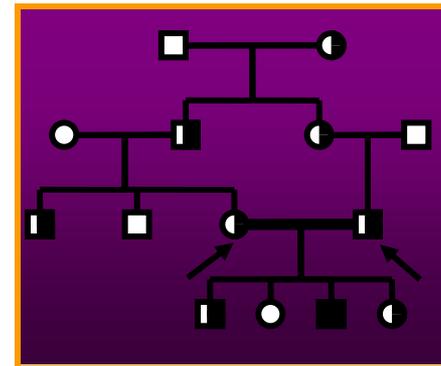
I **cugini di secondo grado** hanno un **rischio aggiuntivo dell'** **1%**

Nelle popolazioni ad **elevato grado di inincrocio**, nelle quali è
 elevata la percentuale di matrimoni tra consanguinei, il
 matrimonio tra eterozigoti è comune....

In questo caso le malattie autosomiche recessive possono
 dimostrare nell'albero genealogico una trasmissione
 apparentemente **"verticale"** anziché orizzontale

 **EREDITÀ QUASI-DOMINANTE**

La consanguineità tra i genitori deve fare sospettare la
 natura autosomica recessiva di una patologia presente in
 un loro figlio



*La consanguineità è dunque un
 potenziale fattore di rischio per
 le malattie autosomiche
 recessive.*

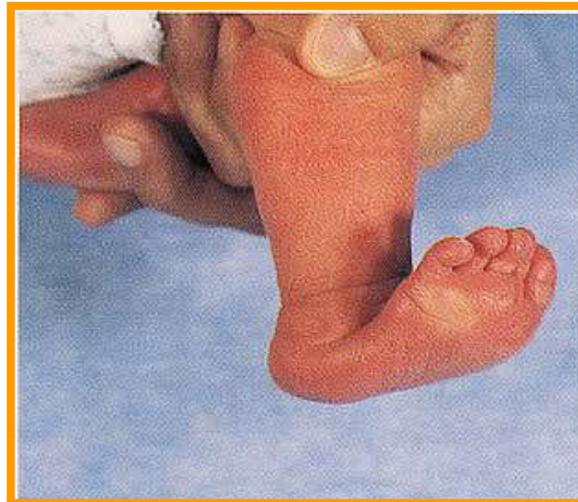
Consanguinei (tipo di matrimonio)	Rischio aggiuntivo rispetto al rischio di specie (3%)
<i>V grado (cugini 2°)</i>	<i>1</i>
<i>III grado (cugini 1°)</i>	<i>3</i>
<i>II grado (zio-nipote; fratellastri)</i>	<i>7</i>
<i>I grado (incesto)</i>	<i>30-50</i>

CARATTERI DISCONTINUI

Molti difetti congeniti e molte malattie comuni dell'adulto vengono ereditate come caratteri multifattoriali discontinui

⇒ **Esempi:** labio-palatoschisi, cardiopatie congenite, difetti del tubo neurale, malattie cardiovascolari, diabete, artrite reumatoide, osteoporosi, malattie psichiatriche, ecc...

Piede torto

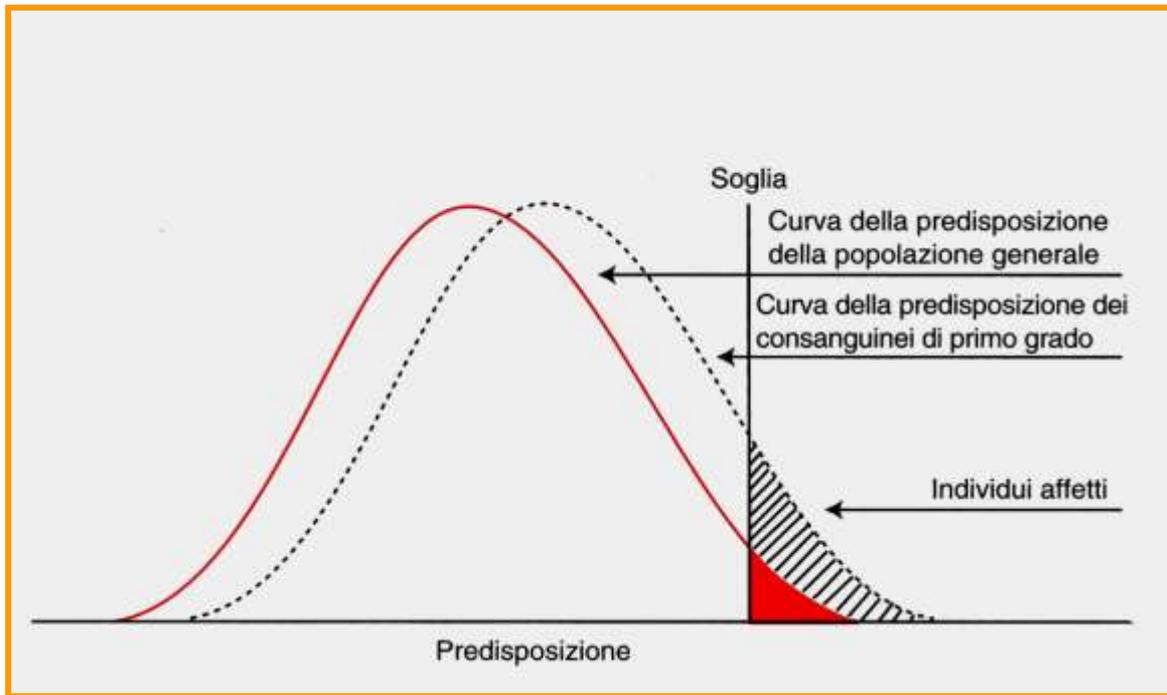


i fattori di suscettibilità ad un fenotipo multifattoriale discontinuo si distribuiscono nella popolazione secondo una curva normale, che predice che solo pochi soggetti hanno un numero piccolo o, rispettivamente, elevato di fattori di suscettibilità (**code della curva della distribuzione**), mentre la maggior parte ha un numero medio di fattori

Il **fenotipo discontinuo** si manifesta solo quando il numero dei fattori di suscettibilità supera un **valore soglia** empiricamente definito

Alla estrinsecazione del fenotipo concorrono **fattori genetici ed ambientali**

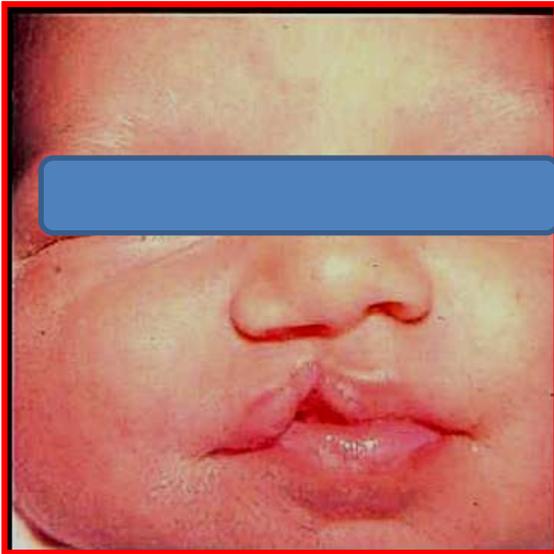
Le persone che cadono oltre la soglia definiscono la **prevalenza** di quella patologia nella popolazione generale



I consanguinei, che condividono con le persone affette un numero di fattori di suscettibilità genetica che è proporzionale al grado di consanguineità, hanno un rischio relativamente maggiore di sviluppare lo stesso fenotipo. Pertanto la loro curva di suscettibilità è spostata verso destra rispetto alla popolazione generale

**Il numero delle persone affette nella famiglia
e la gravità del fenotipo
condizionano il rischio di ricorrenza**

**perché indicano un numero relativamente alto di
fattori di suscettibilità nella famiglia**



**ESEMPIO: il rischio di labio-
palatoschisi è da 30 a 40 volte
superiore a quello della
popolazione nei consanguinei di
primo grado di un paziente, ma è
aumentato solo 7 volte nei
consanguinei di secondo grado e
3 volte in quelli di terzo grado**

Labioschisi

CONSULENZA GENETICA

Analisi di **Citogenetica standard**

Analisi di citogenetica ad alta risoluzione

conservazione

Analisi di citogenetica molecolare

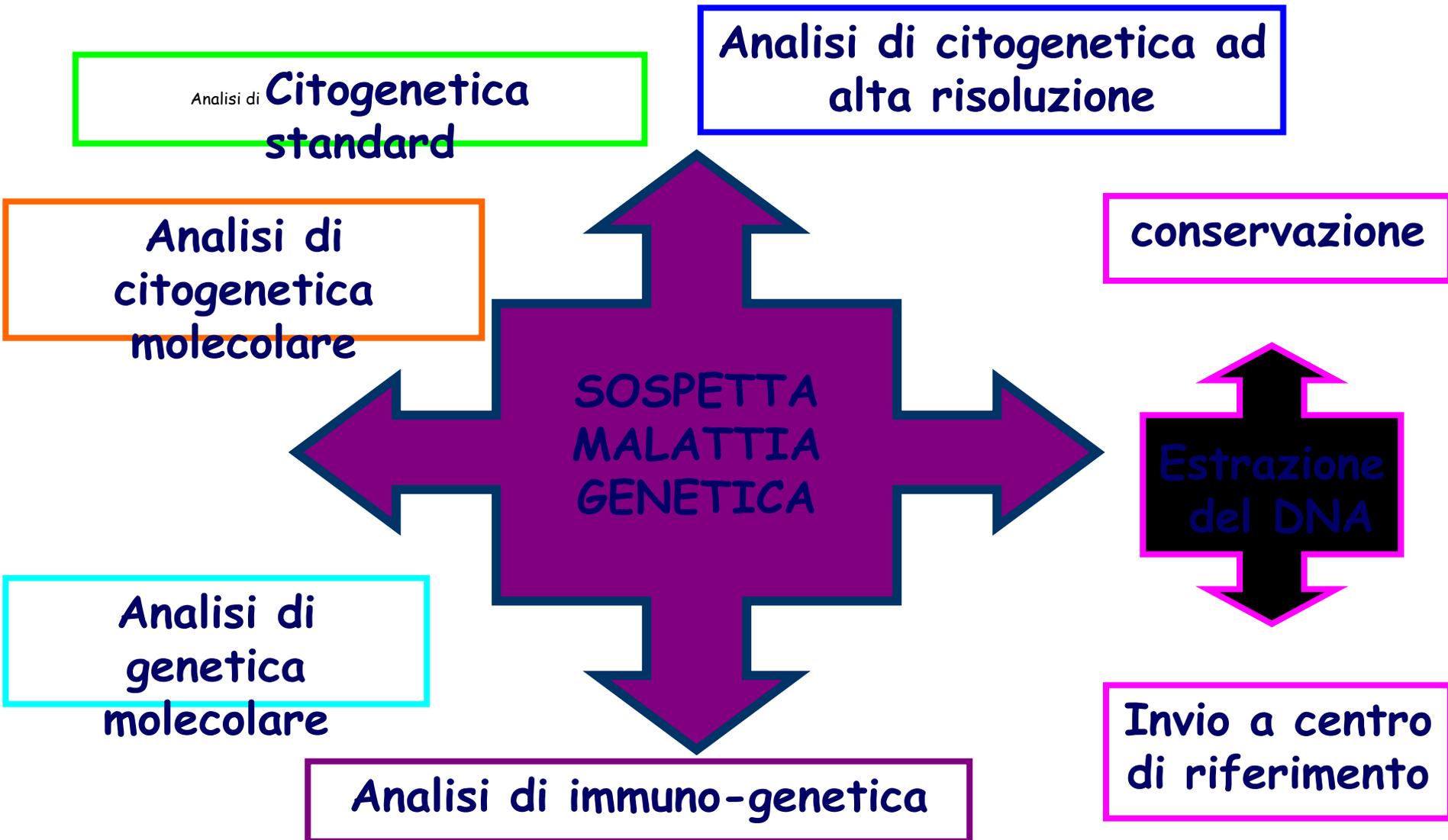
SOSPETTA MALATTIA GENETICA

Estrazione del DNA

Analisi di genetica molecolare

Analisi di immuno-genetica

Invio a centro di riferimento



TEST GENETICI

Test diagnostici

Pre-natale o post-natale



Test di identificazione dei portatori sani

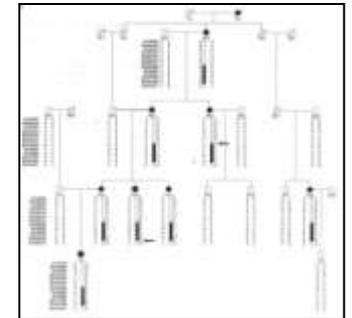
Screening di popolazione o nei familiari a rischio

Test preclinici o presintomatici

Identificazione dei geni responsabili di malattie ad esordio tardivo

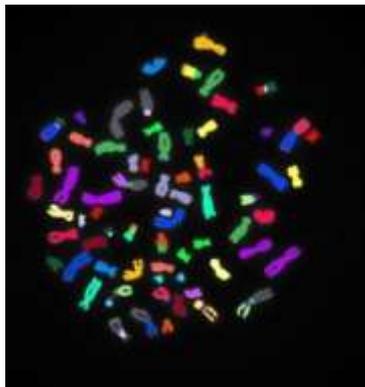
Test predittivi o di suscettibilità genetica

Rischio di sviluppare una determinata patologia

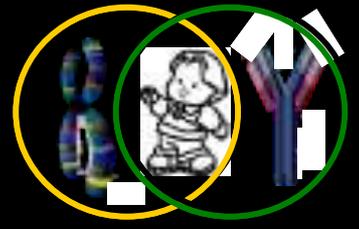


Test farmacogenetici

Predire la risposta individuale ai farmaci



Test per l'identificazione della variabilità individuale
In ambito forense



PHENOTYPE IMPRINTING