



APPROCCIO CLINICO AL BAMBINO CON MALATTIA RARA

Livia Garavelli

Struttura Semplice
Dipartimentale
di Genetica Clinica

Dip. Ostetrico Ginecologico
e Pediatrico

Arcispedale S Maria Nuova

Reggio Emilia



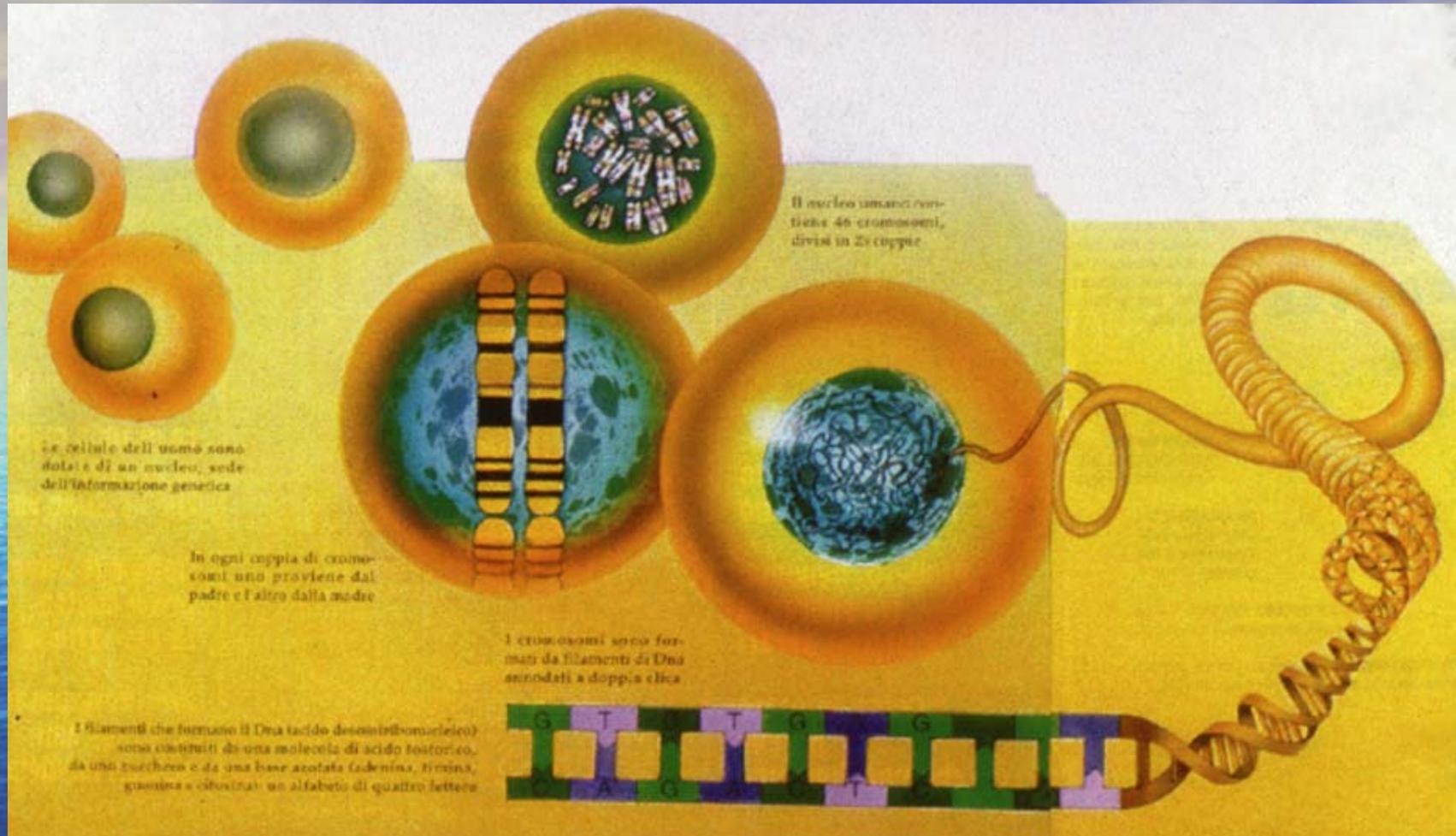
Malattie Rare

Complesso di oltre 5000 patologie, spesso fatali o croniche invalidanti, che rappresentano il 10% delle patologie che affliggono l'umanità.

La Commissione Europea ha definito rare quelle patologie la cui incidenza non è superiore a 5 su 10.000 abitanti.

In Italia: 1.500.000 di persone. In Europa: oltre 25.000.000.

L'80% delle malattie rare, circa 4000, è di origine genetica, mentre il restante 20% sono acquisite.



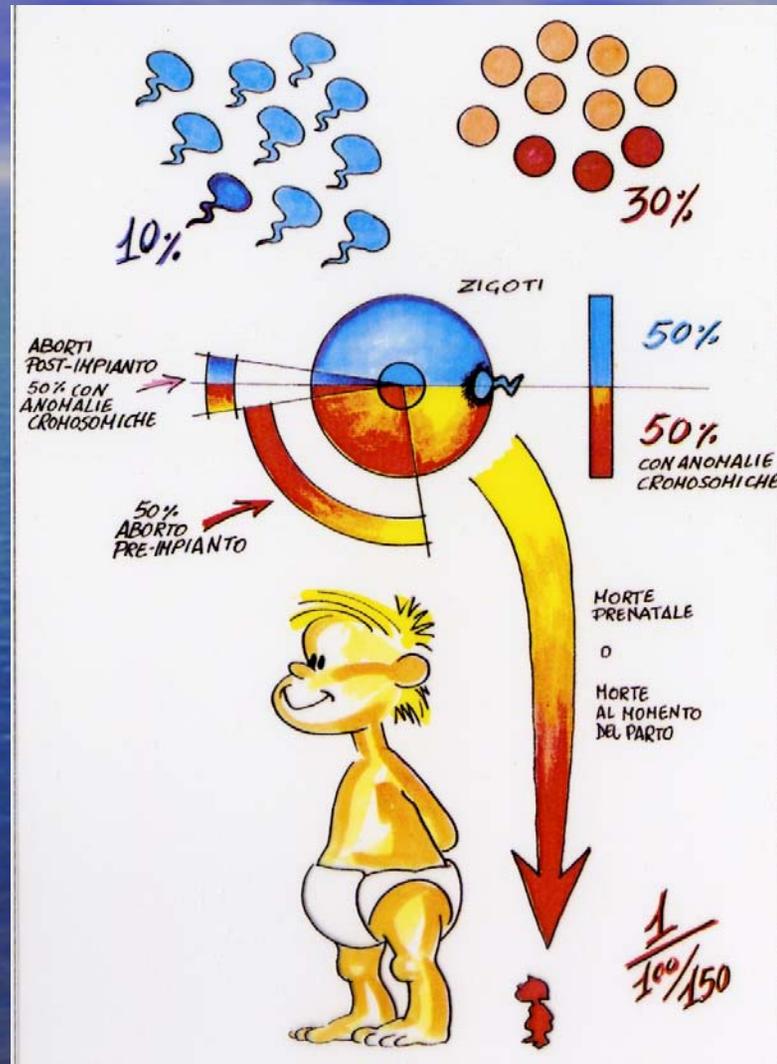
"tutti gli uomini sono protesi per natura alla conoscenza, indipendentemente dall'utilità"
Aristotele

FREQUENZA DELLE MALATTIE GENETICHE

(per 1.000 soggetti)

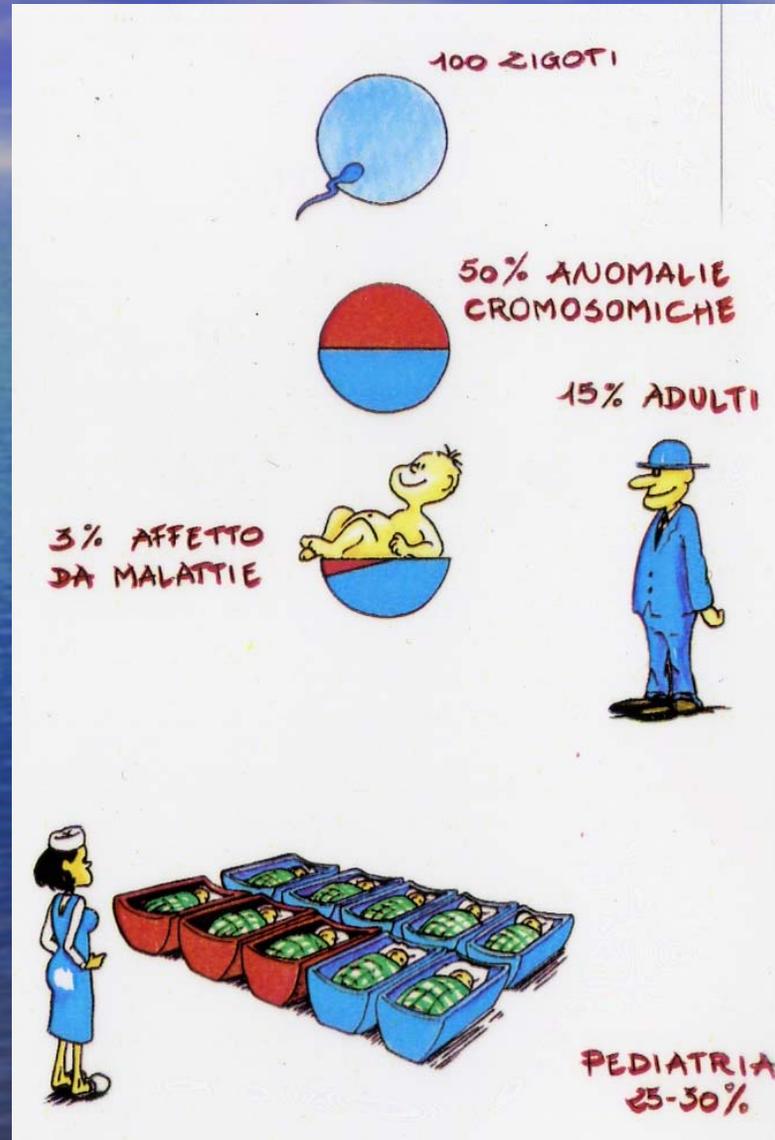
| | |
|--|--------------|
| Malattie cromosomiche | 6-7 |
| Monogeniche | |
| autosomiche dominanti | 2-10 |
| autosomiche recessive | 2 |
| legate all'X | 1-2 |
| Malattie comuni a componente genetica | 7-10 |
| Malformazioni congenite | 20 |
| Totale | 38-51 |

MALATTIE CROMOSOMICHE



Dallapiccola B Manuale di prevenzione delle malattie genetiche, 1993

MALATTIE GENETICHE



QUANDO E' POSSIBILE LA DIAGNOSI IN EPOCA NEONATALE?



Difetti congeniti maggiori isolati

Difetti congeniti minori multipli

Campi Monotopici

Difetti della linea mediana

Sindromi

Associazioni

Sequenze

Campi Politopici

Difetti congeniti minori isolati

Difetti dei Complessi

Campi di Sviluppo

SOSPETTO DI MALATTIA GENETICA IN ETA' PEDIATRICA

1. difetti congeniti
2. problemi di accrescimento
3. ritardo mentale

DIAGNOSI DI SINDROME MCA/MR

Dai dati della Letteratura emerge che una diagnosi può essere stabilita nel 40-50% di tutti i pazienti sottoposti a valutazione genetica.

Questi dati si riferiscono all'approccio diagnostico in età pediatrica.

Transposons

Segmental duplications

miRNAs

Gene number

Gene deserts

Alternative promoters

Indels
SNPs

Matrix attachment regions

Polycistronic clusters

Non-coding RNAs

RNA editing

The Dark Side of the Genome

Overlapping transcriptional units

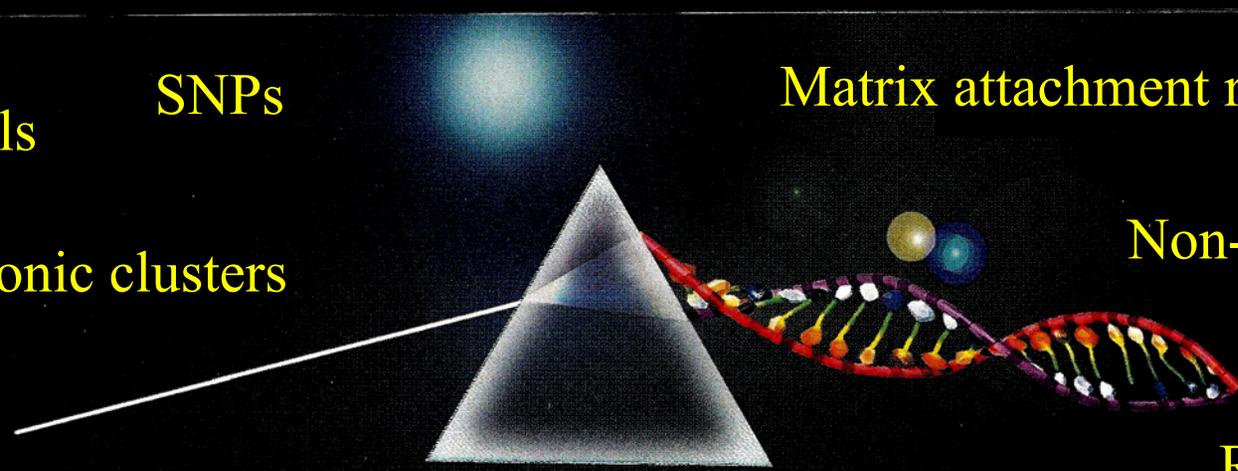
Haplotypes

Conserved non-coding sequences

Alternative splicing

Imprinting

Repetitive sequences



COMPONENTI DELLA VALUTAZIONE DISMORFOLOGICA

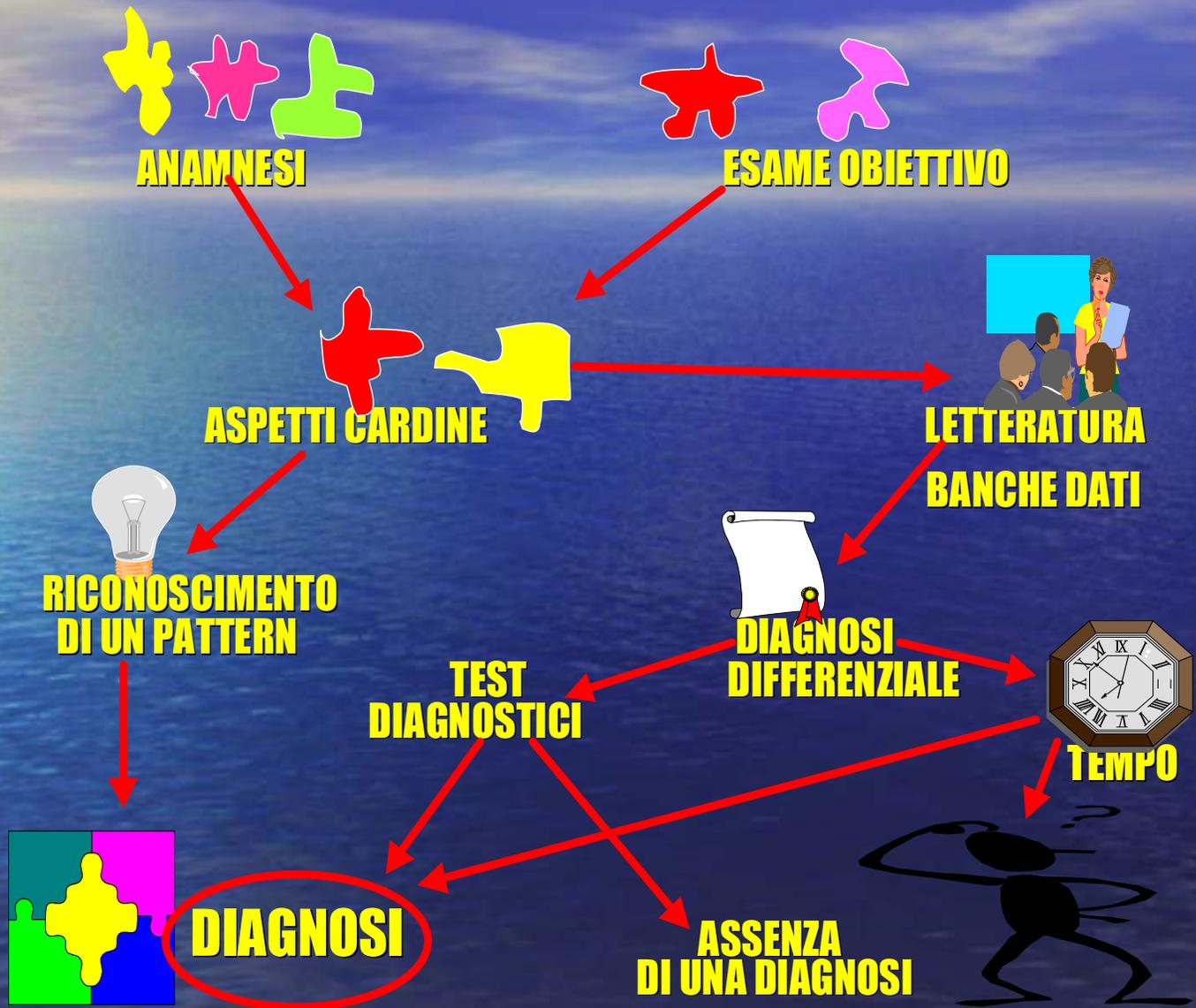
SOSPETTO: difetti congeniti, problemi di accrescimento, ritardo mentale

- ✎ ANAMNESI: albero genealogico, aborti, gravidanza, movimenti fetali, parto, decorso neonatale, sviluppo psicomotorio, accrescimento, problemi di salute
- ✎ PRECEDENTI ESAMI DI LABORATORIO E STUDI RADIOLOGICI
- ✎ ESAME OBIETTIVO DISMORFOLOGICO: regioni anatomiche, misure, fotografie
- ✎ ESAMI DI LABORATORIO
- ✎ STUDI RADIOLOGICI
- ✎ DISCUSSIONE DEL CASO CON GENETISTI ESPERTI (anche via e-mail)
- ✎ VIGILANTE ATTESA

COMPONENTI DELLA VALUTAZIONE DISMORFOLOGICA: ALBERO FAMILIARE



IMPORTANZA DEL FOLLOW-UP



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
- Rischio di ricorrenza nella consulenza genetica

IMPORTANZA DI UNA DIAGNOSI PRECISA

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

- La valutazione completa di una nuova famiglia presso un centro di diagnosi e consulenza genetica è stato calcolato richieda una media di **7 ore di tempo**, se si considera il tempo richiesto prima, durante e dopo l'appuntamento
- Il **50-60%** dei casi valutati da un genetista esperto rimangono non diagnosticati
- Negli Stati Uniti è stata riconosciuta l'importanza dei Servizi di Genetica, che vengono parzialmente finanziati con fondi dello Stato

“Sebbene non sia sempre facile predire una malattia genetica, non predirla è pericoloso”



Le più importanti Società Scientifiche Internazionali negli ultimi anni hanno dedicato diversi simposi alla discussione degli aspetti di genetica clinica della pratica pediatrica, riconoscendo come ideale un modello di approccio clinico basato sulla diagnosi e sul follow-up secondo linee guida assistenziali orientate anche a prevenire le complicanze delle singole patologie.

OBIETTIVO PRIMARIO

→ LA DIAGNOSI

In molti casi esaminati in età pediatrica la diagnosi può essere:

👉 **PROBABILE**

👉 **POSSIBILE**

👉 **NON POSSIBILE O
SCONOSCIUTA**

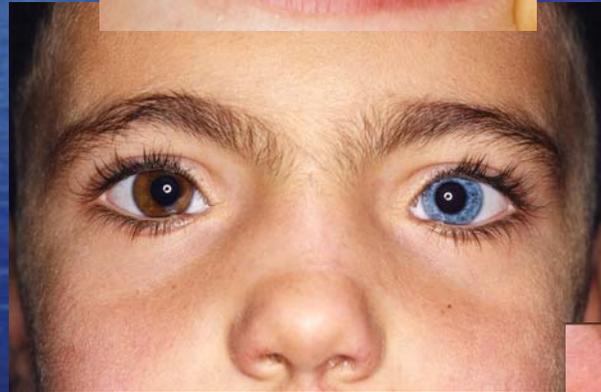
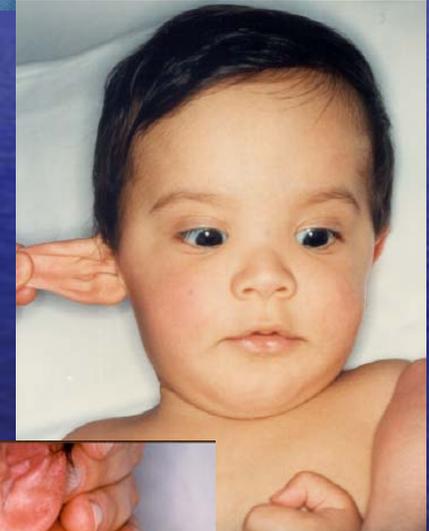
DIAGNOSI NON POSSIBILE: QUALI MOTIVAZIONI?

- 👉 i test di laboratorio necessari per la diagnostica differenziale spesso richiedono tempo
- 👉 alcuni esami molecolari possono essere proposti soltanto quando, con il tempo, il sospetto clinico è fondato
- 👉 in terzo luogo il fenotipo in molte patologie sindromiche evolve con la crescita del piccolo paziente, rendendo necessaria la rivalutazione periodica del bambino e allora una diagnosi che poteva essere un'ipotesi possibile diventa con il tempo, e quindi con il follow-up, una diagnosi definitiva;

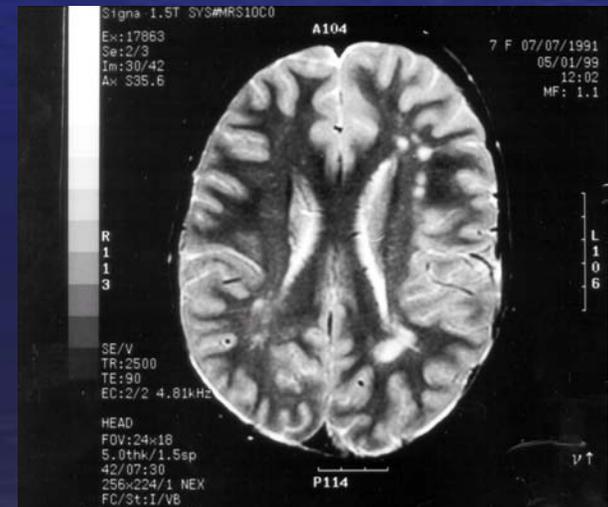
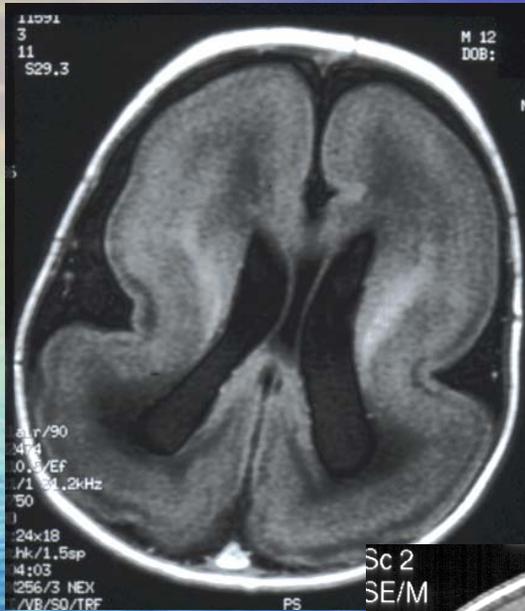
DIAGNOSI NON POSSIBILE: QUALI MOTIVAZIONI?

- 👉 in quarto luogo in alcuni casi particolarmente difficili può essere utile la discussione del caso, anche per corrispondenza e con l'invio di dati clinici, con dismorfologi esperti
- 👉 infine in un certo numero di casi la diagnosi deve essere rimandata nel tempo, in quanto la sindrome è sconosciuta e rimane sconosciuta anche dopo discussione del caso con genetisti clinici esperti.

ELEMENTI CLINICI



INDAGINI STRUMENTALI



LETTERATURA

American Journal of Medical Genetics 70:67-73 (1997)

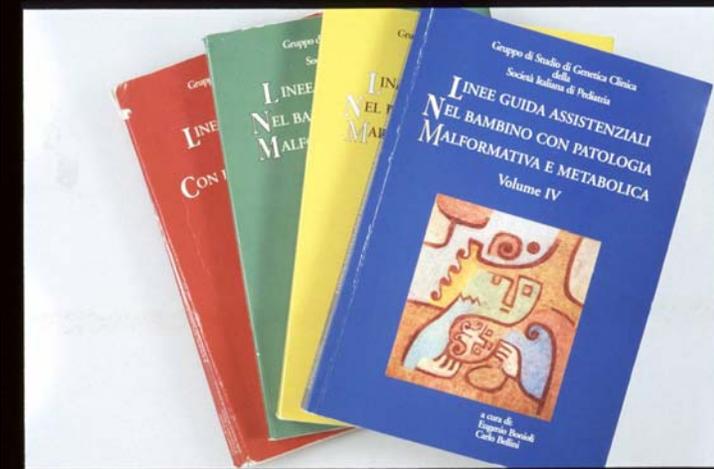
Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita: A Distinct Disorder With Developmental Delay and Connective Tissue Abnormalities

Cynthia A. Moore,¹ Helga V. Toriello,^{3*} Dianne N. Abuelo,¹ Marilyn J. Bull,² Cynthia Bryan D. Hall,⁶ James V. Higgins,³ Cathy A. Stevens,⁷ Sivya Twersky,⁸ Rosanna Williams,⁹ William B. Dobyns^{1*}

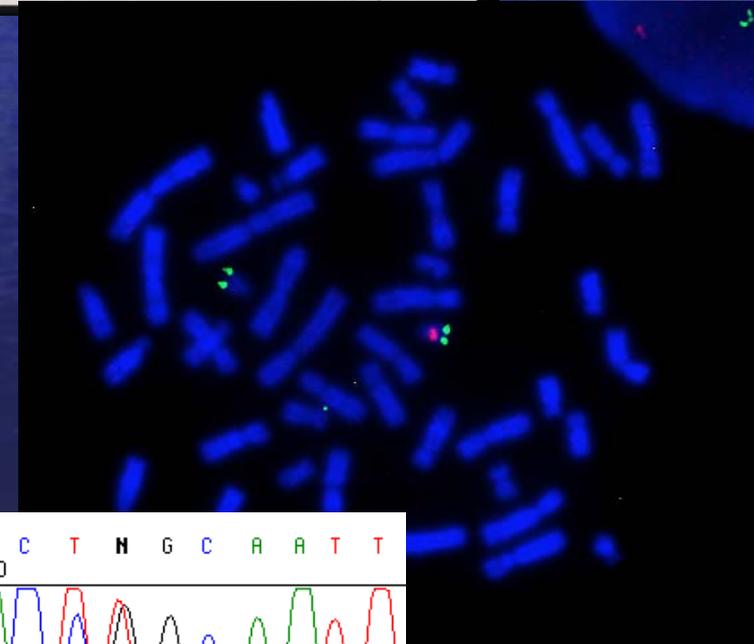
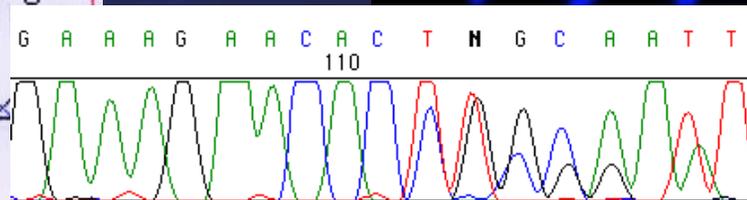
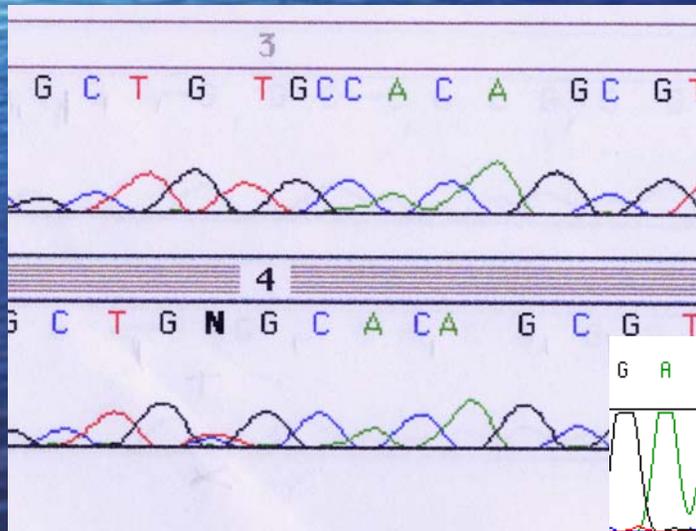
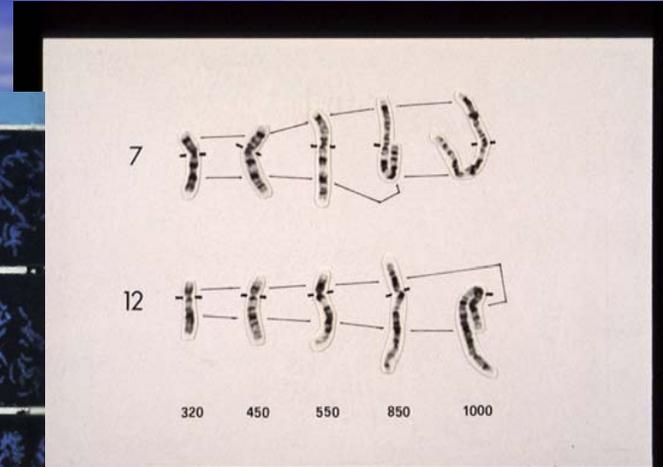
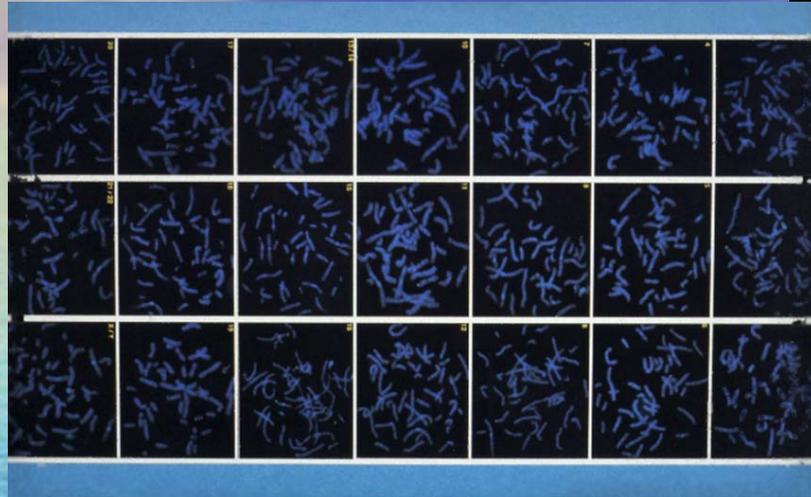
Clinical Dysmorphology 6, 291-302 (1997)

Macrocephaly with cutis marmorata, hemangioma and syndactyly – a distinctive overgrowth syndrome

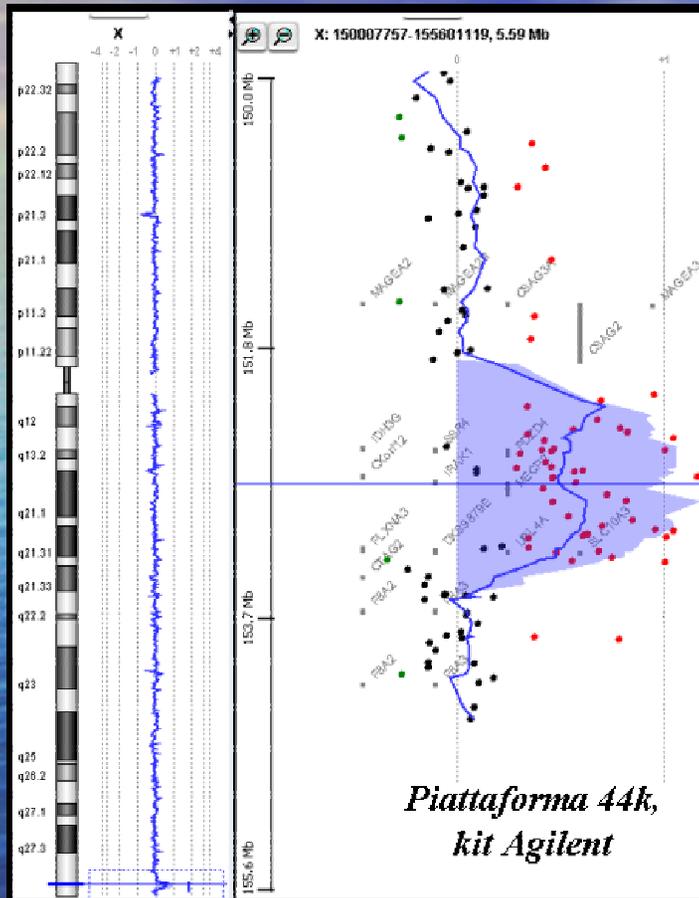
J. CLAYTON-SMITH^{1*}, B. KERR², H. BRUNNER³, L. TRANEBJAERG⁴, A. MAGEE⁵, R.C.M. HENNEKAM⁶, R.F. MUELLER⁷, L. BRUETON⁸, M. SUPÉR⁹, J. STEEN-JOHNSEN⁹ and D. DONNAI¹



INDAGINI GENETICHE



INDAGINI GENETICHE



Profilo dell'array-CGH del cromosoma X e ingrandimento della duplicazione criptica in Xq28. Questa piattaforma ad oligomeri (60 bp) ha una risoluzione di circa 100 kb (kit 44B).

*500 ng del DNA del paziente e del controllo dello stesso sesso (Promega) sono stati digeriti con *RsaI* e *AluI* e marcati mediante random priming utilizzando *Cy5-dUTP* per il DNA del paziente e *Cy3-dUTP* per il DNA del controllo. L'ibridazione è avvenuta in 24 ore a 65°C. L'array è stato analizzato con lo scanner Agilent e con il *Feature Extraction software*(v9.1). La visualizzazione grafica dei risultati è stata ottenuta utilizzando il *CGH analytics software* (v3.4.27).*

**Cariotipo risultante: 46,XY,dup(X)(q28)
Ultimo oligo normale: 151.99 Mb
Primo oligo duplicato: 152.20 Mb
Ultimo oligo duplicato: 153.24 Mb
Primo oligo normale: 153.39 Mb**

DISCUSSIONE DEI CASI

Da: R.C.M. Hennekam [r.c.hennekam@amc.uva.nl]
A: Garavelli Livia
Cc:
Oggetto: Irene

Dear Dr Garavelli,

Thank you for your message and pictures re Irene. First my compliments for the quality of your pictures: these were really excellent.

The pictures made my work easy. I do think your diagnosis is right: the total facial Gestalt, palpebral fissures, eyebrows, shape of nose and mouth for this age, and surely also the broadening of the first rays of hands and feet, both clinically and radiologically, all fit in well.

All of the additional symptoms you mention have been described before in RTS. So yes, I do agree Irene most likely has Rubinstein-Taybi syndrome.

CBP/p300 analysis is at present not done on a research basis, but only on a diagnostic basis. The best way to go on would be to contact Dr Dorien Peters from the lab in Leiden, who is leading the group working on RTS. She will be able to inform you completely. You can reach her at D.J.M.Peters@lumc.nl

Thank you for sharing this patient with me.

With kind regards,

ESAME DEL DNA (Southern blot)

DNA



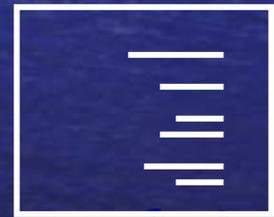
Enzimi di restrizione



Frammenti di DNA



elettroforesi su Gel



Trasferimento su

membrana e ibridizzazione



Autoradiografia



aggiunta della sonda



MALATTIE RARE

1. Le malattie rare, essendo croniche e invalidanti, rappresentano un importante problema sociale.
2. La loro scarsa conoscenza comporta notevoli difficoltà nell'individuare i Centri specializzati nella diagnosi e nella cura, e, quindi, nell'accedere a eventuali trattamenti, peraltro scarsamente disponibili.
3. Ciò rende indispensabile un intervento pubblico coordinato al fine di ottimizzare le risorse disponibili.

MALATTIE RARE

1. Difficili da diagnosticare
2. Pochi Centri specializzati nella diagnosi e nella cura
3. Per molte di esse non esistono ancora terapie efficaci
4. Le industrie farmaceutiche, a causa del mercato limitato, hanno scarso interesse a sviluppare la ricerca e la produzione dei cosiddetti farmaci orfani, potenzialmente utili per tali patologie.

Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279

- l'istituzione di una rete nazionale dedicata alle malattie rare, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione, ridurre l'onere che grava sui malati e sulle famiglie. La rete è costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle Regioni per erogare prestazioni diagnostiche e terapeutiche;
- l'ottimizzazione del Registro delle Malattie Rare, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, per poter avere a livello nazionale dati sulla prevalenza, incidenza e fattori di rischio delle diverse malattie rare;

Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279

- la definizione di 47 gruppi di malattie comprendenti 284 patologie (congenite e acquisite) ai fini dell'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie correlate;
- la promozione di protocolli diagnostici e terapeutici comuni, lo sviluppo delle attività di ricerca tese al miglioramento delle conoscenze e la realizzazione di programmi di prevenzione.

Altre iniziative che testimoniano l'attenzione a questo problema:

- Inclusione delle malattie rare tra le priorità del Piano Sanitario Nazionale 2003-2005
- Inclusione delle malattie rare tra i temi oggetto di finanziamento nel VI Programma Quadro della ricerca Europea
- Inclusione delle malattie rare tra i temi prioritari della collaborazione formalizzata nel 2003 tra l'Italia e gli USA

La Terapia genica: problematiche

- Incapacità da parte del vettore virale di accomodare porzioni voluminose di DNA esogeno
- Bassa efficienza di trasduzione delle cellule del paziente
- Risposte transitorie
- Possibilità di una risposta immune al vettore
- Possibile discrepanza tra risultati incoraggianti in animali e i risultati della terapia in esseri umani
- Rischio di passaggio del transgene attraverso la linea germinale
- Rischio di ricombinazione nei vettori virali utilizzati per veicolare il transgene che potrebbero riattivarne la virulenza

La Terapia genica: possibili applicazioni

- Epatopatie genetiche (es Dubin-Johnson) terapia genica degli epatociti del paziente seguita da autotrapianto o allotrapianto da donatore; epatociti autologhi trattati con possibilità di riparare i geni usando oligonucleotidi RNA/DNA.
- Talassemie : transfezione di un gene beta-globinico normale, o di un gene gamma che va ad integrarsi al caso su un sito genomico (terapia additiva) Vettori derivati dai lentivirus: innocuità da dimostrare
- Fibrosi cistica: somministrazione topica del transgene alla superficie epiteliale o per deposizione del vettore sulla mucosa nasale e sinusale o per aerosol o per instillazione endobronchiale; riparazione dell'RNA mediante "spliceosome-mediated RNA trans-splicing"

La Terapia genica: possibili applicazioni

- Immunodeficienze combinate gravi (trasferimento, mediante vettore retrovirale, del gene in cellule staminali ematopoietiche)
- Emofilia (impianto di fibroblasti transfettati nella cavità peritoneale, nell'omento per via endoscopica; iniezioni intramuscolari multiple di un vettore virale adenoassociato esprimente il gene del fattore IX umano)

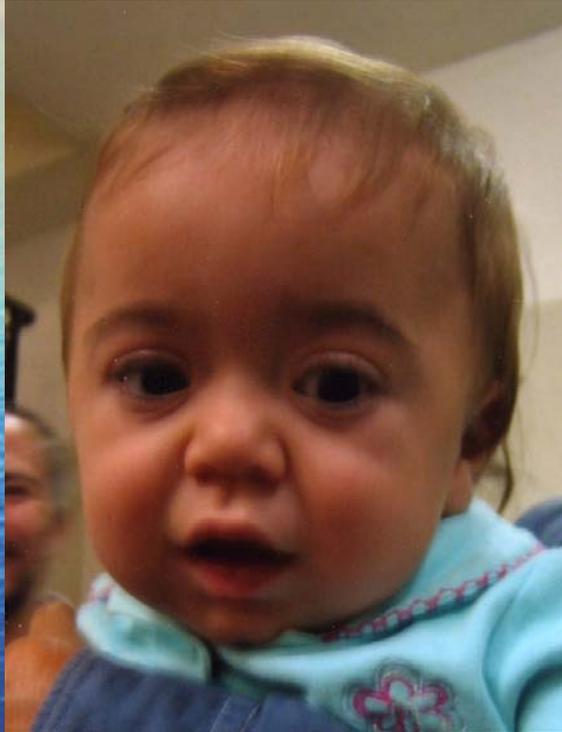
La Terapia genica: possibili applicazioni

- leucemie (inibizione della tirosin-kinasi associata al cromosoma Philadelphia utilizzando l'inibitore specifico)
- Chaperone therapy: proteine che inducono la stabilizzazione e l'utilizzo di molecole mutanti con un residuo utile di attività (es per malattia di Fabry, per la GM1 gangliosidosi, per la Fenilchetonuria, per la fibrosi cistica)

La Terapia genica: possibili applicazioni

- Malattie metaboliche (terapia enzimatica sostitutiva)
- Trapianto di cellule staminali (trapianto di midollo osseo, trapianto di cellule da cordone ombelicale): è diventata una possibilità terapeutica per molte malattie metaboliche (es Mucopolisaccaridosi, ma anche Osteopetrosi...)

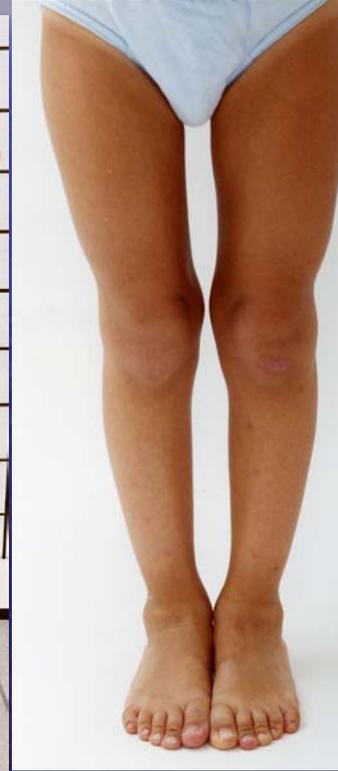
La Terapia genica: Mucopolisaccaridosi tipo I



La Terapia genica: possibili applicazioni

- Malattie metaboliche (es Tirosinemia tipo I) blocco metabolico con NBTC ha portato ad un drammatico miglioramento clinico
- Studi sul topo per la Tirosinemia tipo I: utilizzo di cellule derivate dal midollo osseo per ottenere epatociti vitali e metabolicamente intatti con possibile rigenerazione e fusione cellulare nel fegato: nuova possibile opzione terapeutica... [Grompe, 2003; Grompe, 2005]

La Terapia genica: Tirosinemia tipo I



Dal trattamento,
attraverso la terapia genica,
di una malattia
al trattamento di uno specifico difetto
genetico

- PTC124: farmaco in grado di sopprimere la terminazione prematura, potrebbe rappresentare una speranza del futuro per il trattamento di molte malattie causate da mutazioni non-sense (es Fibrosi cistica, distrofie muscolari...)

[Welch et al., Nature 447:87-91,2007]



Un libro che dà voce
alle numerose
Associazioni di
volontariato che si
rivolgono a specifiche
Malattie Rare o a
gruppi di Malattie
correlate

Il dovere di informare
è strettamente
integrato nei compiti
professionali del
genetista medico

LA RICERCA

- Attualmente vi è un fiorire di ricerche per meglio comprendere le malattie rare, che vanno dalla **genetica** agli studi di **biologia molecolare** e del **metabolismo**, alle possibili conseguenti applicazioni terapeutiche.
- Questo non significa che tutto il sapere attuale abbia già prodotto per molte di esse un "corpus organico" tale da portare a risultati clinici condivisi dalla comunità scientifica, ma certamente si è aperta la strada per meglio capire le peculiarità di queste malattie.

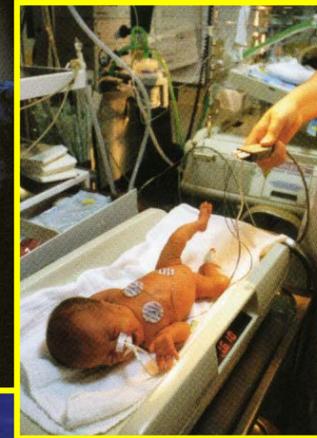
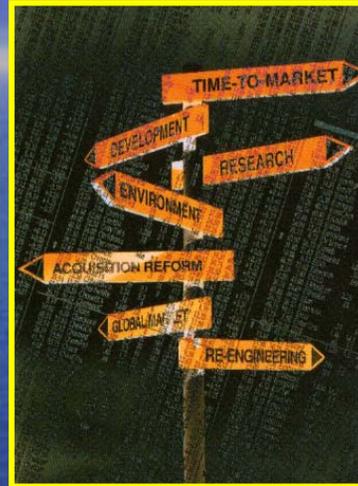
LA RICERCA....

Indagini cliniche di tipo **retrospettivo, multicentrico e multispecialistico**

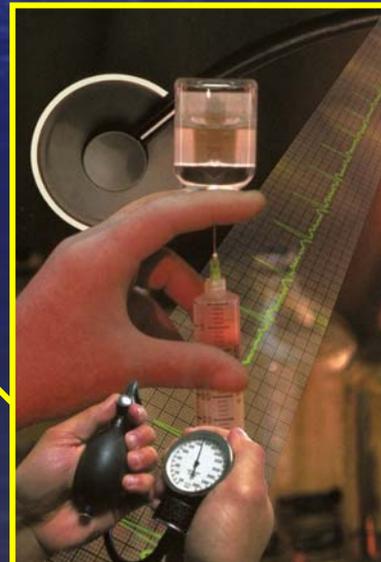
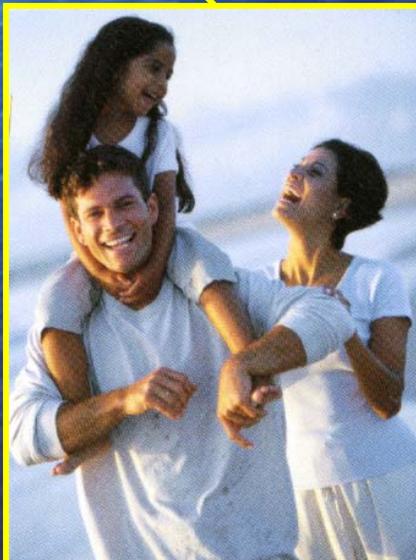
- La possibilità, per condizioni rare quali la SD, di effettuare ricerche scientifiche risiede nella possibilità di **coordinare più centri che si occupano della stessa problematica** al fine di raggruppare un congruo numero di soggetti da poter studiare (studi multicentrici a livello nazionale se non internazionale)

Ospedale

Università

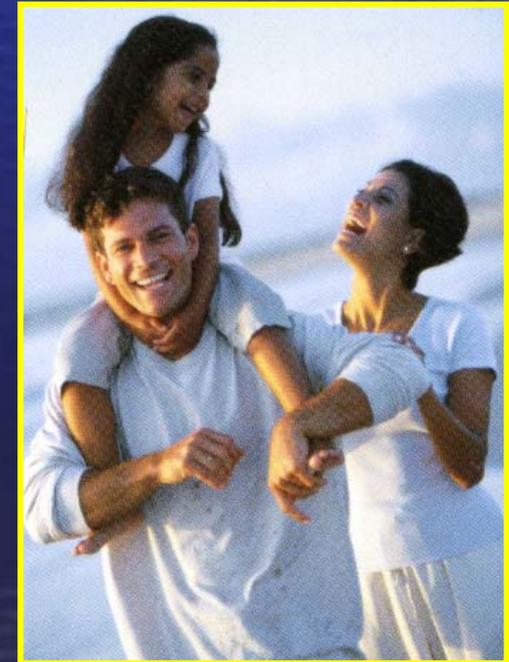
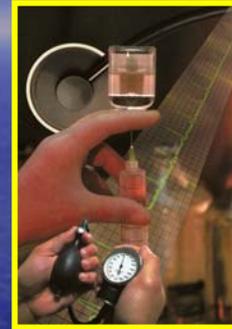
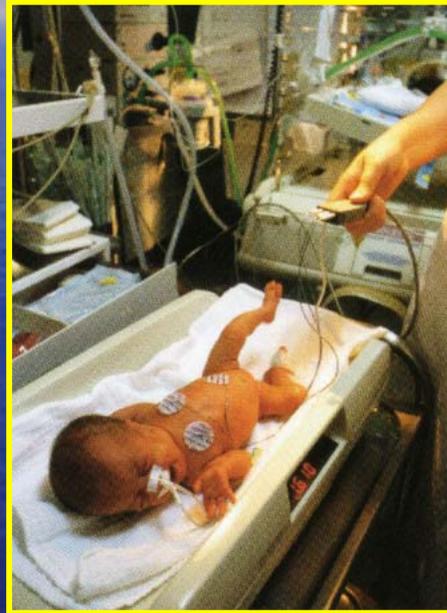


Associazioni



Territorio

Modelli innovativi di integrazione tra vari Centri nell'interesse del bambino con Malattia Rara



Modelli innovativi di integrazione tra tutti i componenti dell'area pediatrica:

- ❖ percorso nascita
- ❖ comunicazione della diagnosi
- ❖ Consulenza genetica
- ❖ assistenza e riabilitazione pediatrica
- ❖ integrazione con i Servizi Sociali e con le Associazioni
- ❖ prevenzione delle complicanze e follow-up
- ❖ attività di formazione
- ❖ aggiornamento e didattica
- ❖ coinvolgimento di tutte le componenti professionali dell'area Materno-Infantile



POSSIBILI SOLUZIONI:

- mettere **in rete** i Centri che si occupano di Malattie Rare
- Individuare **nuove forme di collaborazione**, sia nell'approccio diagnostico al piccolo paziente che nella gestione del follow-up



PROGETTO LE MALATTIE GENETICHE RARE IN ETA' PEDIATICA



- Se consideriamo che l'incidenza delle anomalie congenite in epoca neonatale è del 2-3%, la provincia di RE, con circa 5000 nati negli ultimi anni, fa registrare 100-150 nuovi casi all'anno che necessitano di essere indagati come possibili Malattie Rare.
- La precocità della diagnosi ne amplifica consistentemente i benefici.
- Giungere ad una diagnosi eziologica è di rilevante importanza sia per l'individuo affetto che per i genitori ed i familiari consanguinei (definizione dei rischi di ricorrenza e pianificazione riproduttiva, individuazione dei soggetti a rischio, prevenzione della ricomparsa della patologia, avvio alla diagnostica prenatale).

PROGETTO LE MALATTIE GENETICHE RARE IN ETA' PEDIATICA



- Nella diagnostica eziologica delle Malattie Rare un ruolo di primaria importanza è assunto dalle indagini genetiche, eseguibili in parte presso il nostro Ospedale, ove le competenze specialistiche esistenti sia cliniche che di laboratorio coprono almeno in parte gli spazi di conoscenza/attività necessari alla valutazione di queste condizioni creando una somma di opportunità di elevato valore da sfruttare al meglio.
- Con il progredire delle scoperte scientifiche peraltro diventa sempre più necessario avere contatti con Centri Universitari e di Ricerca, sia in Italia che all'Estero, in ogni parte del mondo, laddove le competenze per lo studio, in genere molecolare, con l'Analisi del DNA, dell'una o dell'altra condizione, può rendere possibile una diagnosi certa. Si tratta pertanto di uno studio molto complesso, ove le Risorse Umane rappresentano la principale criticità.

PROGETTO LE MALATTIE GENETICHE RARE IN ETA' PEDIATICA



- Presso il nostro Ospedale passa ogni anno $\frac{1}{4}$ di tutta la popolazione infantile della Provincia di Reggio Emilia e presso l'Ambulatorio di Genetica Clinica della stessa UO sono in follow-up con cartella clinica individuale 750 bambini con Malattia Rara, che necessitano di essere seguiti in Day-Hospital (circa 200/anno), mentre vengono sottoposti a visita 500 casi circa ogni anno.
- Gli accertamenti in senso molecolare (Analisi del DNA) che vengono spediti ai fini diagnostici presso numerosi Centri Universitari e di Ricerca, sia in Italia che all'Estero, in ogni parte del mondo, con i quali sono stati stabiliti da tempo rapporti di collaborazione sono circa 10-15 al mese.
- Il turn-over è pertanto consistente, le competenze specialistiche rappresentano una opportunità di valore, che peraltro non possono essere sfruttate in tutta la loro potenzialità se non è possibile disporre di Risorse Umane sufficienti.

STANDARD DI PRODOTTO:

- **Prodotto-Servizio:** Diagnosi di una specifica condizione genetica in bambini con sindrome MCA/MR
- **Requisito di qualità:** efficacia diagnostica
- **Definizione:** individuazione e utilizzo delle indagini diagnostiche appropriate
- **Indicatore:** N° di diagnosi certe/totale dei bambini selezionati con sindrome MCA/MR
- **Standard:** 40-50%
- **Fonte:** letteratura
- **Periodicità di rilevazione:** semestrale
- **Periodicità di elaborazione:** annuale

Popolazione indagata Anno 2005



| Bambini esaminati i N° | Casi selezionati con sindrome e MCA/MR (nuova diagnosi) | Casi selezionati con sindrome e MCA/MR in cui è stata possibile una diagnosi certa | Casi selezionati in cui è stato necessario programma re accertamenti in DH/DS (compresi i bambini già in follow-up dagli anni precedenti) | Casi selezionati con sindrome MCA/MR (nuova diagnosi) per i quali è stata impostata una Cartella in Ambulatorio di Genetica |
|------------------------------|---|--|---|---|
| 398 | 133 | 71 | 150 | 130 |

SC DI PEDIATRIA: EVIDENZE

anno 2005



I Semestre 2005: su 89 bambini con Sindrome MCA/MR, ed è stata possibile una diagnosi certa in 47 di essi $47/89 = 0,52$ (52%)

Anno 2005: su 133 bambini con Sindrome MCA/MR, ed è stata possibile una diagnosi certa in 71 di essi $71/133 = 0,53$ (53%)

| | N° |
|----------------------------------|----|
| Sindrome di Down | 7 |
| Sindrome di Turner | 2 |
| Aneuploidie parziali: | 1 |
| Tetrasomia 18p | 1 |
| InvDup 8p | 1 |
| Monosomia 21 | 1 |
| Traslocazione sbilanciata 18-14 | 1 |
| Delezione 12p | 1 |
| Duplicazione 2p | 1 |
| Duplicazione X | 1 |
| Duplicazione X(p22.1pter) | 1 |
| Microdelezioni | 2 |
| Del (22q11.2) | 1 |
| Anomalia della X | 1 |
| Mosaicismo cromosomico | 1 |
| Monosomia 10pter trisomia 16pter | 1 |
| Monosomia 16pter trisomia 10pter | 1 |
| Sindrome Beckwith-Wiedemann | 1 |
| Sindrome di Mowat-Wilson | 2 |
| Sindrome di Cornelia de Lange | 1 |
| Sindrome di Goldenhar (OAV) | 3 |
| Sindrome di Holt-Oram | 3 |
| Sindrome di Marfan | 3 |
| Sindrome di Noonan | 2 |
| S di Smith-Magenis | 1 |
| S di Roberts | 1 |
| Sindrome di Ehlers-Danlos | 3 |

| | N° |
|---|----|
| Sindrome Waardenburg | 1 |
| Neurofibromatosi tipo I | 4 |
| Sindrome di Pallister-Killian | 1 |
| Sindrome di Greig | 1 |
| Osteogenesi Imperfetta | 4 |
| Sindrome Anoftalmia- Anomalie degli arti di Waardenburg | 1 |
| S di Townes-Brocks | 1 |
| Idrocefalo X-linked | 1 |
| Anoftalmia | 1 |
| Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel | 1 |
| Sindrome di Stickler | 1 |
| Osteodistrofia di Albright (PPI1A) | 2 |
| Acondroplasia | 1 |
| Mucopolisaccaridosi 1 | 1 |
| Malattia di Tay-Sachs | 1 |
| Sindrome di Angelman | 1 |
| Discondrosteosi (Sindrome di Leri-Weill) | 4 |
| Sindrome di Myhre | 1 |
| TOTALE | 71 |

Popolazione indagata Anno 2006



| Bambini Esaminati N° | Casi Selezionati con sindrome MCA/MR (nuova diagnosi) | Casi selezionati con sindrome MCA/MR in cui è stata possibile una diagnosi certa | Casi selezionati in cui è stato Necessario Programmare accertamenti in DH/DS (compresi i bambini già in follow-up dagli anni precedenti) | Casi Selezionati con Sindrome MCA/MR (nuova diagnosi) per i quali è stata Impostata una Cartella Ambulatoria le |
|----------------------------|--|--|---|--|
| 404 | 142 | 78 | 128 | 680 |

| CONDIZIONI DIAGNOSTICATE NEL 2006 | N° |
|-----------------------------------|----|
| Sindrome di Down | 6 |
| Aneuploidie parziali: | |
| Delezione 22q11 | 3 |
| Monosomia 9qter e Dup 10qter | 1 |
| Delezione 8 p | 1 |
| Delezione 15q13 | 1 |
| Delezione 10p13 | 1 |
| Trisomia 9p | 1 |
| Mosaicismo cromosomico | 1 |
| Sindrome Beckwith-Wiedemann | 3 |
| Sindrome di Mowat-Wilson | 3 |
| Sindrome di Cornelia de Lange | 1 |
| Sindrome di Goldenhar (OAV) | 4 |
| Sindrome di Holt-Oram | 1 |
| Sindrome di Marfan | 2 |
| Sindrome di Noonan | 3 |
| Sindrome di Ehlers-Danlos | 3 |
| Sindrome Waardenburg | 4 |

| CONDIZIONI DIAGNOSTICATE NEL 2006 | N° |
|--|----|
| Neurofibromatosi tipo I | 5 |
| Sindrome di Greig | 1 |
| Osteogenesi Imperfetta | 2 |
| S di Townes-Brocks | 2 |
| Idrocefalo X-linked | 1 |
| Anoftalmia | 1 |
| Sindrome di Stickler | 1 |
| Osteodistrofia di Albright (PPI1A) | 2 |
| Mucopolisaccaridosi 3 | 1 |
| Discondrosteosi (Sindrome di Leri-Weill) | 2 |
| Sindrome di Myhre | 1 |
| Associazione CHARGE | 4 |
| S di Young Simpson | 1 |
| S di Costello | 1 |
| S di Treacher-Collins | 3 |
| S di Prader-Willi | 3 |
| Midline Raphe Sternal Defect | 1 |
| Artrogriposi | 1 |
| S di Joubert | 1 |
| Sindrome EEC | 1 |
| Sindrome Oro-Facio-Digitale 1 | 1 |
| S di Pendred | 2 |
| S BOR | 2 |
| TOTALE | 78 |

Anno 2006: su 133 bambini con Sindrome
MCA/MR, ed è stata possibile una diagnosi certa
in 78 di essi $78/142 = 0,54$ (54%)

OBIETTIVI

- Miglioramento della salute del bambino con Malattia Rara nella provincia di Reggio Emilia, attraverso un percorso diagnostico-assistenziale applicato sistematicamente a partire dal periodo perinatale e mirato alla definizione diagnostica precoce, se necessario con analisi molecolare del DNA, con attivazione del follow-up clinico secondo le linee guida assistenziali per singole patologie e percorsi terapeutici mirati.
- Scelta riproduttiva consapevole per le coppie a rischio attraverso la consulenza genetica, la diagnosi prenatale e la prevenzione della ricorrenza della patologia, con estensione degli stessi vantaggi ad altri componenti il nucleo familiare.



OBIETTIVI

- Ottimizzazione di un percorso clinico-organizzativo di integrazione di competenze specialistiche che rappresenti un modello di intervento riproducibile in altre realtà.
- Acquisizione di conoscenze orientate prevalentemente agli aspetti clinici, fenotipici, comportamentali e di storia naturale delle malattie rare



OBIETTIVI

- Promuovere un'assistenza integrata alla persona con malattia rara
- Rendere primo attore della cura della persona con malattia rara i genitori stessi
- Sensibilizzare i pediatri di famiglia e le altre figure professionali sulla necessità di eseguire regolari controlli di salute
- Diffondere la conoscenza delle malattie rare tra genitori, operatori medici e non
- Favorire la ricerca sulle malattie rare



Output della ricerca: 2007



- 1: [Garavelli L, Guareschi E, Emico S, Simoni A, Bergonzini F, Zollino M, Gumeni F, Mancini GM, Schot R, Van Der Spek PJ, Frigieri G, Zonari P, Albertini E, Giustina ED, Amari S, Benchini G, Dobyns WB, Neri G.](#) Related Articles,

 Megalencephaly and perisylvian polymicrogyria with postaxial polydactyly and hydrocephalus (MPPH): report of a new case.
Neuropediatrics. 2007 Aug;38(4):200-3.
PMID: 18058629 [PubMed - in process]

- 2: [Garavelli L, Mainardi PC.](#) Related Articles,

 Mowat-Wilson syndrome.
Orphanet J Rare Dis. 2007 Oct 24;2:42. Review.
PMID: 17958891 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 3: [Bertorelli R, Capone L, Ambrosetti F, Garavelli L, Varniale L, Mazza V, Stanghellini I, Percesepe A, Forabosco A.](#) Related Articles,

 The homozygous deletion of the 3' enhancer of the SHOX gene causes Langer mesomelic dysplasia.
Clin Genet. 2007 Nov;72(5):490-1. No abstract available.
PMID: 17935511 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Collaborazioni interne: SS di Genetica Clinica, SC di Dermatologia, SC di Pediatria, SC di NPI, SC di Anatomia Patologica

Collaborazioni esterne: SC di Pediatria Carpi, SC di Radiologia Carpi, Department of Clinical Genetics Rotterdam The Netherlands, Department of Human Genetics Neurology and Pediatrics Chicago University USA, Istituto di Genetica Università Cattolica Roma, SC di Pediatria Vercelli, Genetica Medica Università di Modena, Genomich Research Centre Fano, Orphanet

Output della ricerca: 2007



- 4: [Guareschi E, Garavelli L, Pedon S, Di Lemia V, Grenzi L, Franchi F, Mannelli M, Croci OF, Pedretti E, Amari S, Benchini G, Albertini G](#) Related Articles,
[M. Croci OF, Pedretti E, Amari S, Benchini G, Albertini G](#)
-  Dermatologic features in Pallister-Killian syndrome and their importance to the diagnosis
Pediatr Dermatol. 2007 Jul-Aug;24(4):426-8. No abstract available.
PMID: 17845177 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 5: [Zollino M, Lecce R, Murdolo M, Orteschi D, Marangi G, Selicorni A, Midro A, Sorge G, Zampino G, Memo L, Battaglia D, Petersen M, Pandelia E, Gyftodinou Y, Fatavelli F, Tenconi R, Garavelli L, Mazzanti L, Fischetto R, Cavalli P, Savasta S, Rodriguez L, Neri G](#) Related Articles,
-  Wolf-Hirschhorn syndrome-associated chromosome changes are not mediated by olfactory receptor gene clusters nor by inversion polymorphism on 4p16.
Hum Genet. 2007 Dec;122(5):423-30. Epub 2007 Aug 4.
PMID: 17676343 [PubMed - in process]

Collaborazioni interne: SS di Genetica Clinica, SC di Dermatologia, SC di Pediatria, Lab. Di Genetica

Collaborazioni esterne: SC di Pediatria Fiorenzuola, Clinica Pediatrica De Marchi Milano, SC di Neonatologia Treviso, Neuropsichiatria Infantile Università di Catania, Istituto Stella Maris Calambrone Pisa, Istituto di Genetica Ospedali Galliera Genova, Clinica Pediatrica Università di Padova, Clinica Pediatrica Università di Bologna, Clinica Pediatrica Università Cattolica Roma, Istituto di Genetica Università Cattolica Roma

Output della ricerca: 2007



- 1: [Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri E](#) Related Articles,
Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries.
Am J Med Genet A. 2007 Mar 15;143(6):528-37.
PMID: 17286264 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 2: [Baroncini A, Rivieri E, Capucci A, Croci G, Franchi F, Sensi A, Battaglia P, Aiello V, Calzolari E](#) Related Articles,
FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype.
Eur J Med Genet. 2005 Oct-Dec;48(4):388-96.
PMID: 16378923 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Collaborazioni interne: SS di Genetica Clinica, Lab. Di Genetica

Collaborazioni esterne: Istituto di Genetica Università di Ferrara,
Servizio di Genetica Medica Ospedale di Imola

Output della ricerca: 2007



1: [Baroncini A, Castelluccio P, Mordio M, Sob F, Franco B](#)

[Related Articles](#)



Terminal osseous dysplasia with pigmentary defects: clinical description of a new family.

Am J Med Genet A. 2007 Jan 1;143(1):51-7.

PMID: 17152064 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Collaborazioni interne: SS di Genetica Clinica

Collaborazioni esterne: Servizio di Genetica Medica Ospedale di Imola

Output della ricerca: 2005-2006

- 6: [Garavelli L, Pedoni S, Dal Zotto R, Franchi F, Marinelli M, Croci GF, Bellato S, Ammenti A, Viridis R, Bianchini G, Superti-Furga A.](#) [Related Articles](#),
[S, Ammenti A, Viridis R, Bianchini G, Superti-Furga A.](#)
Anophthalmos with limb anomalies (Waardenburg ophthalmic-acromelic syndrome): report of new Italian case with renal anomaly and review.
Genet Couns. 2006;17(4):449-55. Review.
PMID: 17375532 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 7: [Garavelli L, Pedoni S, Zanacca C, Caselli G, Loiodice A, Mantovani G, Ammenti A, Viridis R, Bianchini G.](#) [Related Articles](#),
[Ammenti A, Viridis R, Bianchini G.](#)
Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism type Ia): clinical case with a novel mutation of GNAS1.
Acta Biomed. 2005 Apr;76(1):45-8.
PMID: 16116826 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8: [Garavelli L, Leask K, Zanacca C, Pedoni S, Albertini G, Della Giustina E, Croci GF, Magnani C, Bianchini G, Clayton-Smith J, Bocian M, Firth H, Gold JA, Hurst J.](#) [Related Articles](#),
[Croci GF, Magnani C, Bianchini G, Clayton-Smith J, Bocian M, Firth H, Gold JA, Hurst J.](#)
MRI and neurological findings in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome: report of ten cases and review of the literature.
Genet Couns. 2005;16(2):117-28.
PMID: 16080291 [PubMed - indexed for MEDLINE]



Collaborazioni interne: SS di Genetica Clinica, SC di Neonatologia, SC di Dermatologia, SC di Pediatria, SC di NPI, Lab. Di Genetica

Collaborazioni esterne: Clinica Pediatrica Università di Parma, Center of Pediatric and Adolescent Medicine Freiburg University, Endocrinologia Pediatrica Università di Milano, Regional Genetics Service St Mary's Hospital Manchester United Kingdom

Output della ricerca: 2005



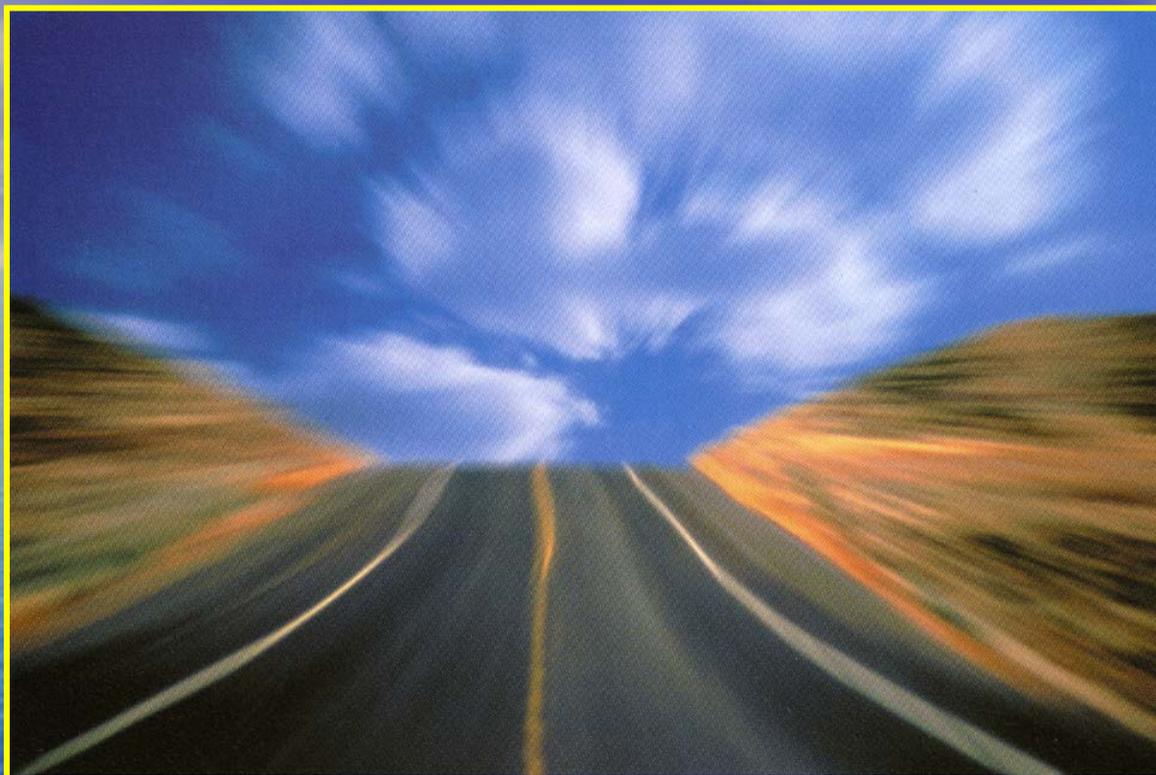
- ☐ 9: [Zweier C, Thiel CT, Dufke A, Crow YJ, Meinecke P, Suni M, Ala-Mello S, Beemer F, Bemasconi S, Bianchi P, Bier A, Devriendt K, Dimitrov B, Farth H, Gallagher RC, Garavelli L, Gillesen-Kaesbach O, Hudgins L, Kaanainen H, Karstens S, Krantz I, Mannhardt A, Medne L, Mücke J, Kibæk M, Krogh LN, Peippo M, Rittinger O, Schult S, Schelley SL, Temple IK, Dennis NR, Van der Knaap MS, Wheeler P, Yerushalmi B, Zenker M, Seidel H, Lachmejer A, Prescott T, Kraus C, Lowry RB, Rauch A.](#) [Related Articles,](#)
-  Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet.* 2005 Apr-Jun;48(2):97-111. Epub 2005 Feb 25. PMID: 16053902 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- ☐ 10: [Garavelli L, Cernati-Mainardi P, Virdis R, Pedoni S, Pastore G, Gosì M, Provera S, Rauch A, Zweier C, Zollino M, Banchini G, Longo N, Mowat D, Neri G, Bemasconi S.](#) [Related Articles,](#)
-  Genitourinary anomalies in Mowat-Wilson syndrome with deletion/mutation in the zinc finger homeo box 1B gene (ZFHX1B). Report of three Italian cases with hypospadias and review. *Horm Res.* 2005;63(4):187-92. Epub 2005 May 20. PMID: 15908750 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Collaborazioni interne: SS di Genetica Clinica, SC di Neonatologia,

Collaborazioni esterne: SC di Pediatria Ospedale di Vercelli, Clinica Pediatrica Università di Parma, Istituto di Genetica Medica Università Cattolica Roma, Pediatric Department Sydney Australia, Institute of Medical Genetics Salt Lake City USA, Institute of Human Genetics Erlangen University Germany

Conclusioni ...

- La persona con una condizione rara è prima di tutto una persona con propri stili di vita e modelli comportamentali che possono essere indirizzati verso la promozione della salute intesa nel senso più ampio e non limitata agli aspetti medici
- Le malattie rare e croniche pur con le loro differenze hanno in comune lo stesso modello assistenziale
- Questo modello prevede un **approccio multidisciplinare coordinato**, che vede al suo centro l'unità composta dal bambino e dalla sua famiglia
- La ricerca riguardante le malattie rare non può prescindere dal **coordinamento tra diversi centri** che si occupano delle stesse problematiche



Dedicato a chi cerca la strada per elaborare una progettualità nell'interesse del bambino e delle famiglie, e trovare nuovi modelli di assistenza che privilegino il lavoro in team, multidisciplinare e l'integrazione fra i vari livelli

GENETICA ED ETICA

- “Il vero scienziato cerca una verità che la Chiesa non può negare, la ricerca metodica in tutte le aree della conoscenza, se è condotta in un modo veramente scientifico e se segue norme morali accettate, non sarà mai realmente in opposizione alla fede”
- “Oggi l'uomo sembra minacciato di continuo da ciò che crea. Il dominio dell'uomo sul mondo visibile che gli è imposto come compito dal Creatore stesso, dovrebbe fondarsi sulla priorità dell'etica sulla tecnologia, sulla preminenza delle persone sulle cose e sulla superiorità della mente sulla materia”

Papa Giovanni Paolo II

Grazie per
l'attenzione



“Siamo tutti
sotto lo stesso
cielo”

da un dipinto di
Angelo Davoli