



notiziario

registro toscano difetti congeniti registro toscano difetti congeniti

ANNO 13° - N. 3 Settembre 2013

LA DISPLASIA ALVEOLO-CAPILLARE: CONOSCKERLA PER DIAGNOSTICARLA E PROVARE A TRATTARLA

La displasia alveolo-capillare con disallineamento delle vene polmonari (ACD/MPV) è una malattia rara, per lo più sporadica ed ancora poco conosciuta, che si manifesta da poche ore a pochi giorni di vita, in bambini (M/F 3:2) di solito nati a termine e di peso adeguato.

Il quadro clinico è caratterizzato da ipertensione polmonare con ipossiemia ingravescente, che non risponde alle terapie.

La denominazione deriva da quanto osservato al microscopio su vetrini di polmone. Ancora oggi l'accertamento del quadro istologico, su biopsia polmonare o su preparato autoptico, è considerato il gold standard per la diagnosi di ACD/MPV, che richiede la stretta collaborazione fra i clinici che pongono il sospetto diagnostico ed i patologi che devono rispondere ad un quesito specifico. Fino a pochi anni fa sull'etio-patogenesi dell'ACD/MPV regnava il buio più assoluto, anche se una base genetica era ritenuta molto probabile, dato che un caso su dieci è stato riportato in fratelli.

Quasi inaspettatamente luce è stata fatta grazie all'applicazione delle tecniche di CMA (Chromosomal Micro-Array) sul DNA di neonati con quadri clinici complessi. Nel 2009 Stankiewicz e collaboratori, del Baylor College of Medicine di Houston, hanno pubblicato il riscontro, nella regione q24.1-q24.2 del cromosoma 16, di 6 microdelezioni centrate intorno al cluster genico del fattore di trascrizione FOX (*FOXC2*, *FOXL1* e *FOXF1*), in altrettanti neonati con sospetto clinico di ACD/MPV. Poiché la regione minima comune deleta conteneva solo il gene *FOXF1*, il passo successivo è stato quello di identificare, nei casi senza delezione, mutazioni del gene *FOXF1*, che precedenti studi di embriologia sperimentale avevano riconosciuto avere un ruolo chiave per la formazione della normale architettura alveolo-polmonare.

Ulteriori studi hanno confermato che ACD/MPV è una condizione dominante che correla con l'aploinsufficienza di *FOXF1*, sia per delezioni, sia per mutazioni del gene, sempre in eterozigosi e per lo più *de novo*. È stato osservato che solo le mutazioni/delezioni dell'allele materno sono causa di ACD/MPV, riconoscendo così a *FOXF1* il ruolo di gene sottoposto ad *imprinting*. Alla regione 16q24.1-q24.2 a monte del gene *FOXF1* è attribuita una funzione regolatrice dell'attività genica e delezioni localizzate in questa zona possono ugualmente risultare causative di ACD/MPV.

È stato accertato che più di un terzo dei casi di ACD/MPV sono sostenuti da delezioni di 6q24.1-24.2 di dimensioni variabili da qualche megabase a poche decine di chilobasi. Ora che i CMA sono a disposizione di ogni grande reparto di Neonatologia, questa analisi dovrebbe essere richiesta come primo accertamento di laboratorio in tutti i neonati con ipertensione polmonare refrattaria, in quanto può dare, in tempi sufficientemente rapidi, un risultato utile alla diagnosi prima di ricorrere alla biopsia polmonare. Nei casi negativi per delezione occorre passare all'analisi del gene *FOXF1* ancora limitata a pochi ma collaboranti laboratori, quali quello del Baylor College of Medicine.

Una diagnosi precoce in vita era stata finora considerata importante per evitare di sottoporre i bambini affetti ad inutili terapie. Finora è stato pubblicato un solo caso di neonato affetto, sopravvissuto grazie alle tecniche più avanzate di rianimazione respiratoria quali l'ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) e sottoposto con successo a trapianto di polmoni.

La possibilità di una diagnosi certa precoce potrebbe però contribuire a cambiare l'attuale scenario prognostico.

Keywords: delezione 16q24.1-q24.2; displasia alveolo-polmonare; imprinting.

AGGIORNAMENTI

Anomalie cromosomiche e tumori

La tecnologia dei microarray fornisce dati genomici correlati con dati di ibridazione in situ, al fine di verificare in doppio le aberrazioni genomiche dei disordini neoplastici. Allo scopo di aiutare i laboratori ad utilizzare nel modo migliore queste tecniche, l'American College of Medical Genetics and Genomics ha elaborato delle linee guida e standard tecnici di riferimento.

Vengono descritti vantaggi e svantaggi dei microarray e fornite linee guida e raccomandazioni per la verifica e validazione di hardware, software, reagenti e processi, metodi di raccolta del DNA, controlli di qualità, software per l'analisi dei dati, sulla valutazione e l'interpretazione dei risultati.

Nell'ultima parte viene ampiamente sottolineato come il personale addetto a queste tecniche debba essere preparato ad identificare, interpretare e riportare risultati che hanno una sicura valenza clinica, pur consapevoli delle responsabilità sociali, etiche e giuridiche nel momento della comunicazione delle informazioni genetiche.

Congiuntivite di Vernal

La congiuntivite di Vernal è una patologia rara che colpisce prevalentemente soggetti in età infantile, con esordio intorno ai 5-6 anni e durata media di 5-10 anni, associata a quadri notevolmente invalidanti per i quali i pazienti sono costretti a vivere al buio, con enorme impedimento nelle normali relazioni sociali.

Da poco tempo è stata elaborata una terapia in grado di contrastare la malattia, consistente in un collirio a base di ciclosporina all'1%.

Uno dei centri di maggior riferimento nella cura di tale patologia è l'Unità Complessa di Oculistica di Venosa, in Basilicata.

Ritardo mentale ed atassia

Presso il Centro Regionale di Genetica Medica di Torino è stato identificato un nuovo gene che, se mutato, è causa di ritardo mentale ed atassia. Studiando una ragazza affetta da atassia e ritardo, è stata identificata una mutazione de novo, associata ad un alterato sviluppo del cervello. Sono risultati alterati due geni: PTK2 e THOC2 il cui funzionamento è stato dimostrato essere insufficiente. È stato inoltre dimostrato che il gene THOC2 è il principale responsabile della malattia.

Retinoschisi ed amaurosi di Leber

Presso l'Università di Berkeley sono state create cinque tipologie di virus da poter iniettare nell'occhio, con terapia genica, con l'obiettivo di curare due rare patologie causa di cecità.

La retino schisi giovanile, malattia X linked che colpisce solo i bambini e l'amaurosi congenita di Leber, che provoca cecità nei neonati.

Questi virus hanno un'elevata capacità di penetrare fino alla retina, lasciando che il loro DNA si integri con quello delle cellule danneggiate permettendo il ritorno alla normalità.

NOVITA'

Ritardo mentale e strabismo

Il Journal of American Genetics, ha pubblicato uno studio in cui viene dimostrata l'efficacia dell'uso combinato del sequenziamento dell'esoma e della mappatura dell'omozigosi, per identificare una nuova forma di ritardo mentale e strabismo.

È stato rilevato un nuovo gene malattia che codifica per una proteina essenziale per una forma altamente specializzata di editing dell'RNA. Nelle famiglie esaminate si è trovata una singola mutazione missenso nel gene ADAT3.

Pelle spugnosa

È stata individuata la causa genetica della malattia della pelle spugnosa o Cheratodermia palmo-plantare, rara patologia che rende mani e piedi estremamente bianchi e spugnosi, quando esposti all'acqua.

La malattia è provocata da una mutazione del gene AQP5 che codifica la proteina canale acquaporina 5 che facilita il flusso delle molecole d'acqua tra le cellule dei tessuti.

La mutazione induce la formazione di pori più grandi nelle membrane cellulari che permettono all'acqua di permeare più in profondità, causando variazioni nella barriera cutanea.

Sindrome da immunodeficienza combinata

È stata descritta una nuova forma di immunodeficienza combinata grave, causata da una delezione nel gene CARD11.

Due bambini con difetto completo di CARD11 hanno presentato sin dai primi anni di vita un'immunodeficienza combinata associata a ipogammaglobulinemia e polmonite da Pneumocystis jirovecii.

La caratterizzazione immunologica ha rivelato la combinazione di attivazione alterata e, in particolare, di up-regolazione del co-stimolatore indotto dai linfociti T sulle cellule T, insieme ad un grave disturbo della differenziazione dei linfociti B periferici che porta alla formazione di un centro germinativo, che si traduce clinicamente in una grave immunodeficienza.

SITIP

Lo studio delle infezioni emergenti in ambito pediatrico risulta essere un campo di vasto interesse in costante espansione, per la Società italiana di infettivologia pediatrica.

Viene proposto un progetto multicentrico retrospettivo, volto ad analizzare le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, microbiologiche e del management terapeutico in pazienti in età pediatrica con ascesso cerebrale primitivo.

Per collaborare è possibile rivolgersi a:

Silvia Garazzino (silvia.garazzino@unito.it)
ed Irene Raffaldi (ire_raffaldi@yahoo.it)

o al seguente indirizzo:

SCDU Pediatria II, Unità di Malattie Infettive,
Ospedale infantile Regina Margherita,
10126 Torino.

CONGRESSI

54th Annual Meeting European Society for Paediatric Research

Centro Congressi Alfandega do Porto, Porto

10-14 ottobre 2013

Programma: Stabilizzazione del pretermine, Elementi base di ventilazione, Nutrizione e gastroenterologia, Metabolismo, Patologia respiratoria, Circolazione, Epidemiologia.

www.Mcaevents.org

5° Congresso Nazionale Gruppo di Studio di ecografia pediatrica della SIP

Sala degli Affreschi.

Almo Collegio Borromeo, Pavia

15-16 novembre 2013

Programma: Percorsi diagnostici in ecografia cerebrale. Ecografia nell'emergenza. Aspetti emergenti in ecografia.

www.biomediamedia.net

rita.secchi@biomediamedia.net

3° Corso di perfezionamento sulle malattie infettive in gravidanza

Auditorium CTO – Largo Palagi 1, Firenze

15-16 novembre 2013

Programma: Infezione tubercolare in gravidanza, Sindrome mani-piedi-bocca, Rosolia in gravidanza, Herpes simplex in gravidanza, Herpes neonatale, Infezione da HIV in gravidanza, Fecondazione assistita ed infezione da HIV, Influenza, trattamento e vaccino, Ureoplasma e micoplasmi, PROM e corioamnioniti, Infezioni urinarie, HPV diagnostica e management.

www.tigicongress.com

baltro@inwind.it

XXXIX Congresso Nazionale Società Italiana di Neurologia Pediatrica.

Le neuroscienze dalla parte del bambino

Centro Internazionale di studi Germana Gaslini, Genova

21-23 novembre 2013

Programma: Le malattie neurologiche del bambino, Incontro con le Associazioni, Epilessia in età evolutiva, Miopatie genetico-metaboliche, Emergenze in neurologia, Disabilità complesse, Il lattante ipotonico, Corso satellite di neuroradiologia pediatrica.

www.biomediamedia.net/mws/sinp2013

monica.ariosio@biomediamedia.net

Convegno “Prevenzione primaria di malformazioni congenite e screening neonatale esteso”

ISS – Aula Pocchiarri, Roma

11 dicembre 2013

Programma: La prevenzione delle malattie rare, La prevenzione delle malformazioni congenite, La prevenzione delle malattie metaboliche mediante lo screening neonatale esteso.

www.iss.it

acido.folico@iss.it

RICORDIAMO

XII Corso Residenziale RTDC

“Endocrinologia e anomalie congenite”

San Miniato, 24-25 ottobre 2013

www.rtdc.it

segreteria@rtdc.it