

### LA SINDROME DI TIMOTHY

Una nuova sindrome è entrata recentemente a far parte del lungo elenco delle malattie genetiche ereditarie, si tratta della sindrome di Timothy, caratterizzata da aritmia cardiaca grave, malformazioni delle mani e dei piedi, deficit delle difese immunitarie ed ipoglicemia grave.

La storia inizia con l'osservazione di un gruppo di bambini con la sindrome del QT lungo, alcuni dei quali deceduti, non solo a causa di aritmia maligna ed arresto cardiaco, ma per alcuni sintomi apparentemente slegati dalla malattia tra i quali una ipoglicemia maligna.

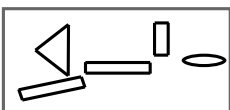
L'osservazione in questi bambini anche di una sindattilia ha fatto sospettare di essere di fronte ad una nuova sindrome.

Una successiva analisi clinica e genetica dei piccoli pazienti ha rivelato che tutti presentavano lo stesso difetto nel gene che produce il canale che trasporta il calcio all'interno della cellula cardiaca, chiamato Cav1.2.

La nuova malattia che prende il nome dalla signora Timothy che ha riunito i pazienti, è dovuta ad un difetto della proteina-canale del calcio presente sulla superficie delle cellule di vari organi e tessuti: cuore, cervello, sistema immunitario e muscolatura liscia.

Il guasto a tali canali che permettono l'ingresso dello ione nella cellula, li fa restare sempre aperti, provocando un accumulo di calcio che diventa molto dannoso; si tratta infatti di uno ione essenziale per il corretto funzionamento di molti tipi cellulari, soprattutto delle cellule cardiache, dove garantisce la normale attività elettrica.

Nel cuore quindi, l'assenza od il mal funzionamento della porta che fa entrare il calcio provoca una anomalia del circuito elettrico, con rischio di aritmie spesso fatali.



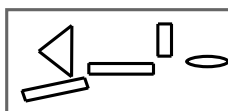
### NEONATI A PROVA DI RIGETTO

Una condizione indispensabile alla riuscita di un trapianto è la compatibilità tra donatore e ricevente, che implica anche che i due soggetti abbiano lo stesso gruppo sanguigno. Se l'organo non è compatibile, nell'organismo ricevente si mette in moto una risposta immunitaria che porta al rigetto.

Un gruppo di scienziati canadesi ha scoperto che nei neonati in cui viene trapiantato il cuore di un bambino con un altro gruppo sanguigno, la compa-

tibilità non è così problematica, perché nei neonati riceventi sono eliminate le cellule di guardia che, altrimenti, innescherebbero l'attacco al cuore trapiantato.

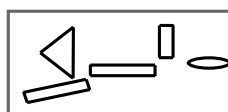
Inoltre, i piccoli pazienti imparano a riconoscere gli antigeni delle cellule del sangue con cui si identifica il gruppo sanguigno del cuore donato come qualcosa di proprio e non di estraneo; questo perché gli antigeni sanguigni del donatore sono prodotti in modo continuo nel corpo del paziente dopo il trapianto, in tal modo i neonati possono mantenere il nuovo organo per anni, senza pericolo di rigetto.



### IL MICROROBOT

Si manda giù con un bicchiere d'acqua e viaggia nell'organismo. Il rivoluzionario strumento è stato presentato a Napoli nell'ambito del congresso nazionale della società italiana di ortopedia. Il microstrumento, lungo 20 millimetri e largo 10, ha la capacità di muoversi come vuole essendo fornito di piccole zampe con la caratteristica di essere retrattili; inoltre è in grado di adattare autonomamente il proprio comportamento, a seconda delle circostanze.

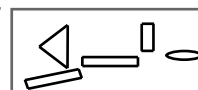
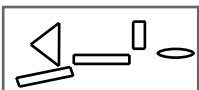
In un secondo tempo, sarà in grado di fare prelievi ed effettuare interventi, essendo in grado di penetrare in tutti gli orifizi del nostro organismo.



### PARAPLEGIA SPASTICA

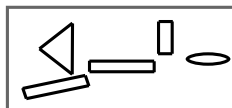
È una malattia rara che colpisce 1 persona su 10.000. Il sintomo predominante è la spasticità degli arti inferiori, con rigidità e debolezza progressive.

La malattia è spesso accompagnata da alterazioni neurologiche quali: ritardo mentale, atassia e demenza. I geni coinvolti sono più di 20, ma oltre il 40% degli individui affetti presenta alterazioni nel gene della spastina che è presente nelle terminazioni nervose che raggiungono i muscoli e permettono la comunicazione tra cellula nervosa e fibra muscolare. Un gruppo di ricercatori italiani, manipolando geneticamente la quantità di spastina presente in tali terminazioni, ha dimostrato che l'assenza della proteina destabilizza i microtubuli essenziali per la formazione ed il funzionamento delle sinapsi.



I microtubuli sono strutture altamente dinamiche che, nella cellula, vengono continuamente smontati e rimontati ed il cui ruolo è strettamente legato al perfetto equilibrio tra queste due attività.

Dalla ricerca è emerso che la spastina ha un ruolo nella fase di smontaggio dei microtubuli, contribuendo al mantenimento dello stato di equilibrio di queste strutture. Diminuendo il livello di spastina nelle giunzioni neuro-muscolari, l'architettura cellulare ne risente e le sinapsi non funzionano più correttamente. In altre parole, viene ridotto drasticamente il dialogo tra nervo e muscolo, una delle probabili cause della paraplegia spastica.

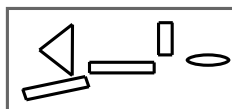


### **IL SEGNO DEL DENTE MOLARE**

Il segno del dente molare è un caratteristico segno neuroradiologico che riflette una malformazione del cervelletto e del tronco encefalico. Descritto inizialmente nella sindrome di Joubert è stato recentemente associato ad uno spettro di condizioni clinicamente eterogenee (sindromi cerebello-oculo-renali).

Sono stati identificati 58 soggetti in 43 famiglie, con età compresa tra 1 e 34 anni. In tutti i casi era presente: ritardo psicomotorio ed ipotonia, atassia, aprassia oculomotoria e tremore, nistagmo, anomalie del respiro.

Le più frequenti anomalie associate del sistema nervoso centrale sono l'idrocefalo e l'encefalocele. Il 67% dei pazienti presenta un coinvolgimento oculare sotto forma di retinopatia e nel 47% è presente interessamento renale.



### **DEFICIT DI STEROIDO SULFATASI**

Il deficit di steroido sulfatasi è uno dei più comuni errori del metabolismo, con una frequenza di 1:2.000-6.000 maschi. Circa 1 su 2.000 donne è portatrice. Il gene della steroido sulfatasi (STS) è localizzato sul cromosoma X e l'80-90% dei soggetti affetti presenta una delezione di 1,9 Mb. In alcuni rari casi, la delezione può coinvolgere regioni fiancheggianti causando sindrome da geni contigui con bassa statura, ipogonadismo, condrodiplosia, ritardo mentale ed albinismo oculare.

In gravidanza con feto affetto si ritrova una diminuita produzione di estrogeni maternofetali. Livelli bassi di estriolo non coniugato con valori normali

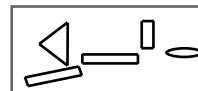
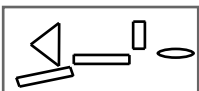
di alfafetoproteina e gonadotropina corionica riscontrati al triplo test, possono essere indicativi, oltre che di triploidia e di sindrome di Smith Lemli Opitz, anche di deficit di steroido sulfatasi.

### **Ambiente e infanzia in Italia**

**I. Figà Talamanca – A. Mantovani**  
**Verduci Editore 2004, 300 pag., 28 Euro**

Il volume è estremamente attento ad illustrarci le novità nel settore dell'ambiente con particolare attenzione all'infanzia, trattando in maniera esauriente il rischio da agenti infettivi, i rischi alimentari, gli inquinanti ambientali, i rischi accidentali con particolare attenzione alle intossicazioni, i rischi negli ambienti di lavoro (scolastico e minorile), ed i rischi nelle minoranze etniche.





**New technologies and human reproduction:  
science, governance and policy**

8° Congresso Internazionale della Società delle nuove tecnologie

4° congresso della Società del Mediterraneo di riproduzione e neonatologia

*Roma (CNR) 10-13 ottobre 2005*

Segr. Scientifica: Tel: 064460484-064460507

Fax : 06491302 – 064469128

E-mail: ermelando.cosmi@uniroma1.it

Segr. Organizzativa: Tel: 064464518

Fax: 06491302

E-mail: perinatal@flashnet.it

**Recent advances in perinatal medicine**

12° postgraduate course

*Erice (Sicilia) 10-16 giugno 2005*

Centro Ettore Majorana

Segr. Scientifica: Tel: 064460507

Fax: 06491602

E-mail: ermelando.cosmi@uniroma1.it

**46<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for  
Pediatric Research**

*Siena 31 agosto 2005 - 3 settembre 2005*

Centro didattico S.Maria alle Scotte - Siena

Segr. Organizzativa: Tel: 02566011 fax: 0256609043

E-mail: accomodation@mgr.it

**Third International Conference on Children's Bone  
Health**

*Sorrento 11-14 maggio 2005*

Hilton Sorrento Palace Hotel

Il congresso sarà preceduto da un corso di training per giovani medici, promosso dalla Società europea of Calcified tissue.

Segr. Organizzativa: Tel: 068412673

Fax: 068412687

E-mail: I.salvati@gruppic.it

**Corso teorico pratico di dermatologia pediatrica**

Pediatri e dermatologi a confronto. Il bambino e l'ambiente.

*Napoli 8-9 aprile 2005*

Clinica dermatologica - Università Federico II

Segr. Organizzativa: Tel: 0818154619

Fax: 0815044177

E-mail: balato@unina.it

**La patologia tiroidea in età pediatrica**

*Napoli 5 febbraio 2005*

Centro Congressi Hotel Holiday Inn

Segr. Organizzativa: Tel: 08119573683

Fax: 08119573840

E-mail: info@mediaskill.it

**Giornate pediatriche meridionali**

*Simeri (RC) 15-17 giugno 2005*

Temi del convegno: vaccinazioni, gastroenterologia, broncopneumologia, allergologia, bioetica e management sanitario, bilanci di salute, pediatria al telefono, infettivologia ed antibioticoterapia.

Segr. Organizzativa: Tel: 0636381573

Fax: 0636307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Sirmione 2005**

Primo congresso nazionale di pediatria on line

*Sirmione (BS) 17-19 marzo 2005*

Temi del convegno: antipneumococco ed antimeningococco, EBM, seminari di informatica, orticaria e dermatite atopica, reflusso vescico ureterale, allergologia, pneumologia, screening in oftalmologia.

Segr. organizzativa: Tel: 3498243144

E-mail: redazione@pediatria.it

**XII Workshop in endocrinologia e metabolismo dell'età evolutiva**

*Milano Istituto S. Raffaele 10-11 marzo 2005*

Temi del congresso: accrescimento, diabete, differenziazione sessuale, metabolismo calcio-fosforico, obesità, pubertà, tiroide.

Segr. Organizzativa: Tel: 0226432623

Fax: 0226433627

E-mail: vinci.raffaella@hrs.it

**VII Giornate pediatriche dell'isola d'Elba**

*Portoferraio 26-28 maggio 2005*

Segr. Organizzativa: Tel: 0565919041

E-mail: bluemeeings@libero.it

Segr. Scientifica: Dr Lucio Rizzo 0565 918224

Tel: 0565918224 - 3355736012



# Notiziario

REGISTRO TOSCANO DIFETTI CONGENITI

Anno 4° n. 4 Dicembre 2004

## OBESITÀ INFANTILE

L'ultimo rapporto sulla salute in Europa definisce l'obesità come una vera e propria epidemia.

In Europa più della metà della popolazione adulta si trova al di sopra della soglia di "soprapeso" e circa il 30% di questi soggetti rientra nella categoria degli obesi.

In Italia il 20% della popolazione infantile è in soprappeso ed il 4% dei bambini sono chiaramente obesi. Uno studio francese del 2002 rivela che la metà dei bambini obesi a 6 anni e circa il 70-80% di quelli con più di 10 anni, saranno obesi anche da adulti.

L'obesità è un problema multifattoriale in cui interagiscono fattori genetici, psicologici, sociali ed ambientali.

L'azione di fattori genetici è testimoniata oltre che dall'esistenza di alcune sindromi genetiche con obesità, anche dalla maggior prevalenza di soprappeso nei figli di genitori obesi rispetto a genitori normopeso e dalla stretta relazione del peso di bambini adottati con quello dei loro genitori naturali, rispetto a quello dei genitori adottivi.

Per l'individuazione di geni responsabili dell'obesità sono stati utilizzati modelli animali e diverse mutazioni geniche che danno origine al fenotipo obeso sono state dimostrate nei cromosomi del topo.

Il primo gene (ob) è stato clonato e mappato nel 1994 (Zhang) nel cromosoma 6 del topo ed in seguito nel braccio lungo del cromosoma 1 nell'uomo. L'85% della sequenza del gene ob del topo è identica a quella umana ed ha l'aspetto di una proteina secretoria (leptina) con un meccanismo di segnalazione della sazietà, attraverso l'interazione con specifici recettori cerebrali presenti nell'ipotalamo. La leptina secreta dagli adipociti, funge da segnale al cervello indicandogli la

dimensione delle riserve di tessuto adiposo, cioè quando la scorta di grasso nell'organismo supera una certa soglia, il tasso di leptina nel sangue aumenta e tale aumento agisce come segnale che bisogna diminuire il fabbisogno di cibo.

La mancata sintesi e secrezione della leptina impedisce la comunicazione al sistema nervoso centrale della necessità di ridurre gli apporti alimentari.

Negli ultimi anni numerose ricerche hanno rilevato la presenza di altri geni implicati nella regolazione del senso di fame e della sazietà: gene DB, gene recettore MC4r, gene POMC, gene SLC6A14, presenti nei cromosomi: 1-2-3-4-5-6-9-10-11-17-20, dimostrando che non esiste uno specifico gene che codifica per l'obesità, ma una moltitudine di geni che controllano il ricambio energetico.

Sono state identificate oltre 50 sindromi genetiche nelle quali l'obesità è un sintomo prevalente e talora diagnostico, spesso accompagnato da ritardo mentale, bassa statura ed ipogonadismo.

Tra le principali vanno ricordate: la sindrome di Prader Willi (ipotonia, ritardo mentale, bassa statura, mani e piedi piccoli, ipogonadismo ipogonadotropo), la sindrome di Bardet Biedl (ritardo mentale, polidattilia, retinite pigmentosa, ipogonadismo), la sindrome di Cohen (ipotonia, ritardo mentale, coloboma, microcefalia, protrusione incisivi superiori), la sindrome di Bannayan (ritardo mentale, alta statura, macrocefalia, lipomi, ipotonia), la sindrome di Borjeson Forssman Lehman (ritardo mentale, bassa statura, microcefalia, ptosi palpebrale, ipogonadismo), la sindrome di Biemond (simile alla Bardet Biedl con associati difetti delle orecchie e idrocefalia).

È chiaro come in molti soggetti con ritardo mentale l'obesità è secondaria ad una imponente polifagia.

REGIONE  
TOSCANA



Notiziario R.T.D.C. a cura della Regione Toscana Giunta regionale

Direzione Generale del Diritto alla Salute e delle Politiche di Solidarietà

Hanno collaborato a questo numero: Renato Scarinci, Anna Pierini, Fabrizio Bianchi,

Giovanni Centini, Laura Caramelli, Ivette Baldini, Federica Viti - Edizioni Regione Toscana CNR

I contributi da pubblicare vanno inviati a: segreteria Registro Toscano Difetti Congeniti

Regione Toscana - Via T. Alderotti 26/N 50134 - 50139 Firenze tel. 055/4383 338/564 fax 0554383120

stampa in 300 copie - Distribuzione gratuita

