



Le patologie genetico- metaboliche:
il neonatologo e il pediatra
Bari 27.2.2010



**Dal sintomo alla diagnosi:
i dismorfismi**

Dott Angelo Selicorni
Ambulatorio di Genetica Clinica



FONDAZIONE
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di natura pubblica

OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
MANGIAGALLI E REGINA ELENA DI MILANO





Definizione di sindrome malformativa

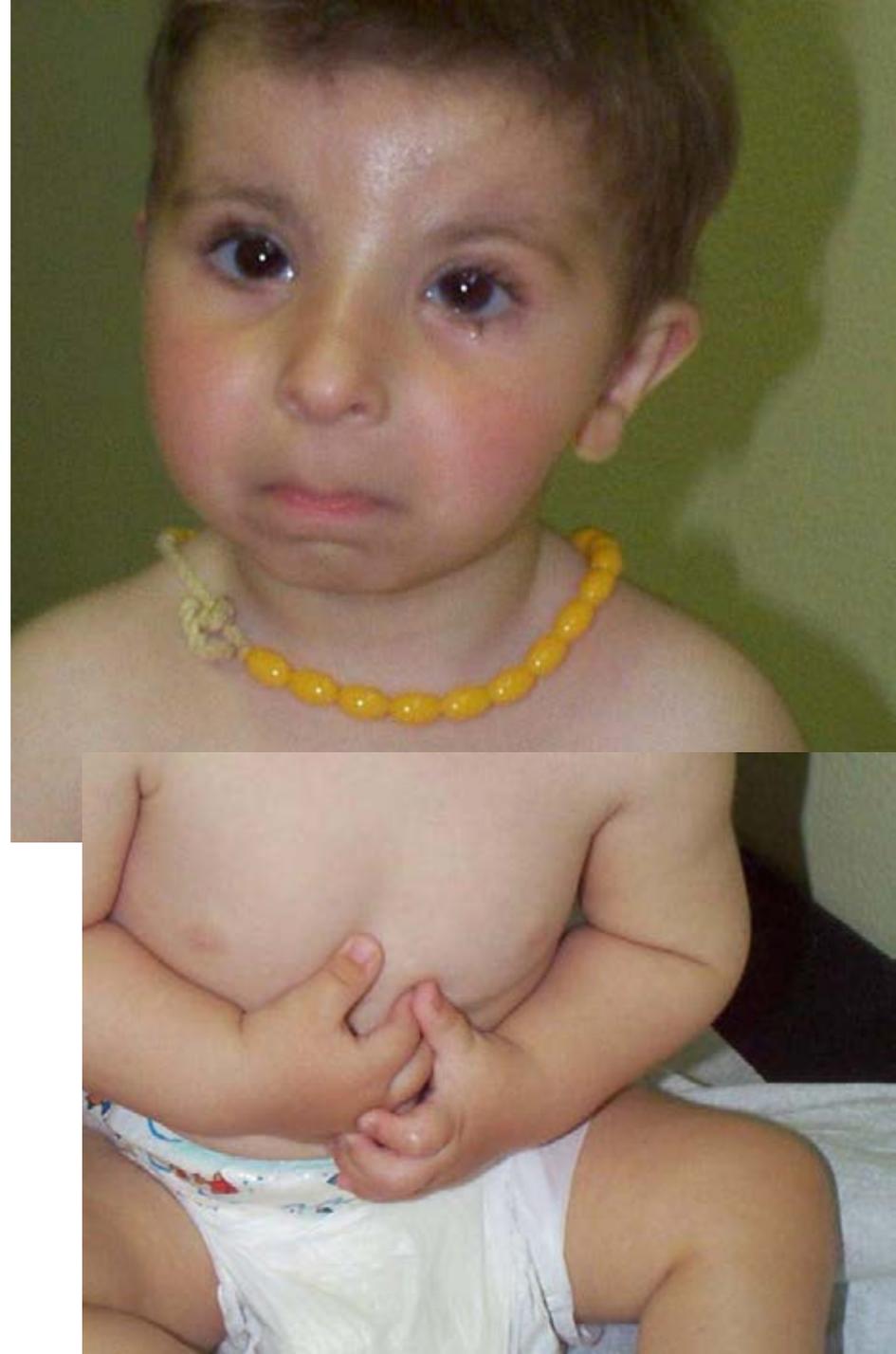
Note dismorfiche

Ritardo di crescita

Ritardo di sviluppo

Malformazioni

maggiori



Che cosa sono i dismorfismi ?

- **Caratteristiche qualitative :
anomalie minori**
- **Caratteristiche misurabili:
difetti antropometrici**

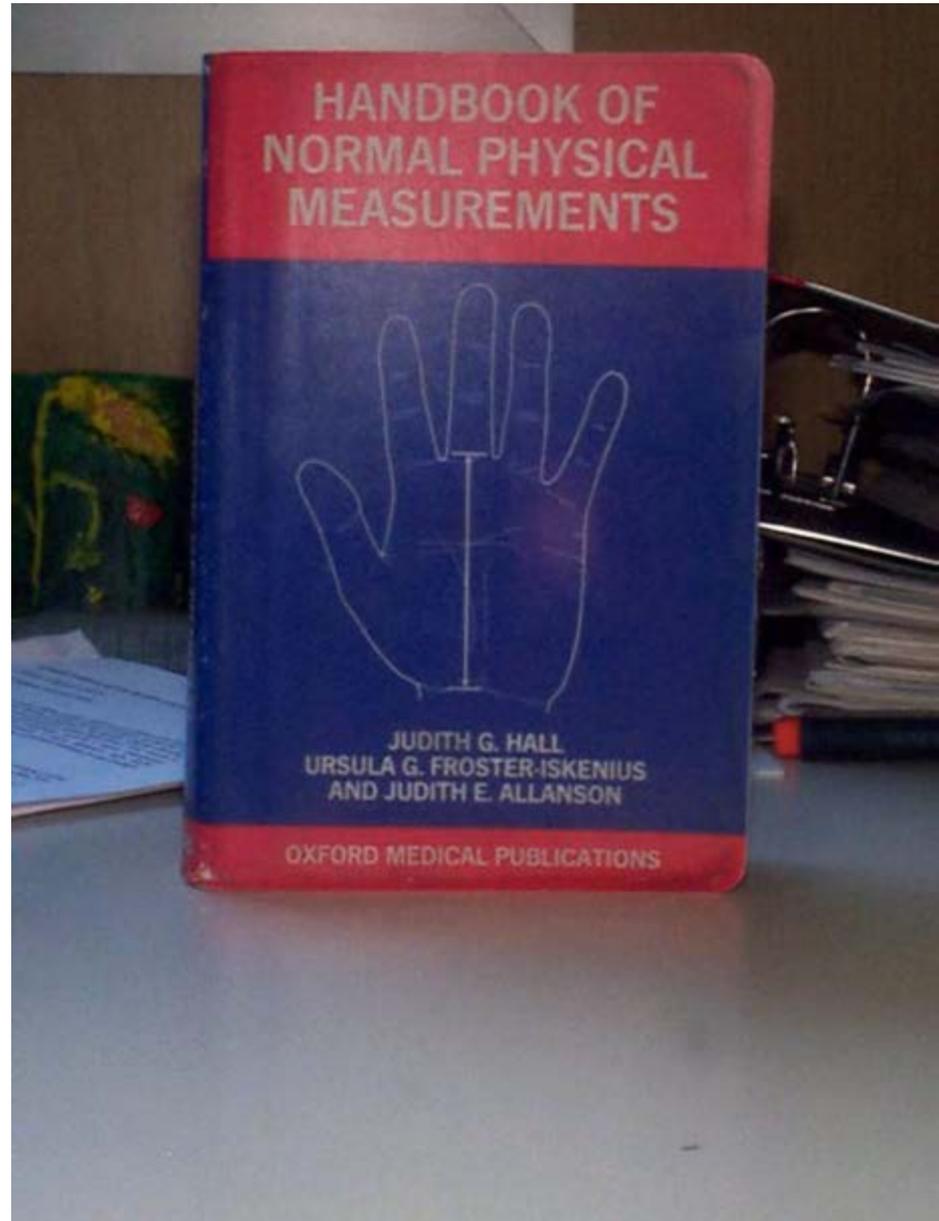
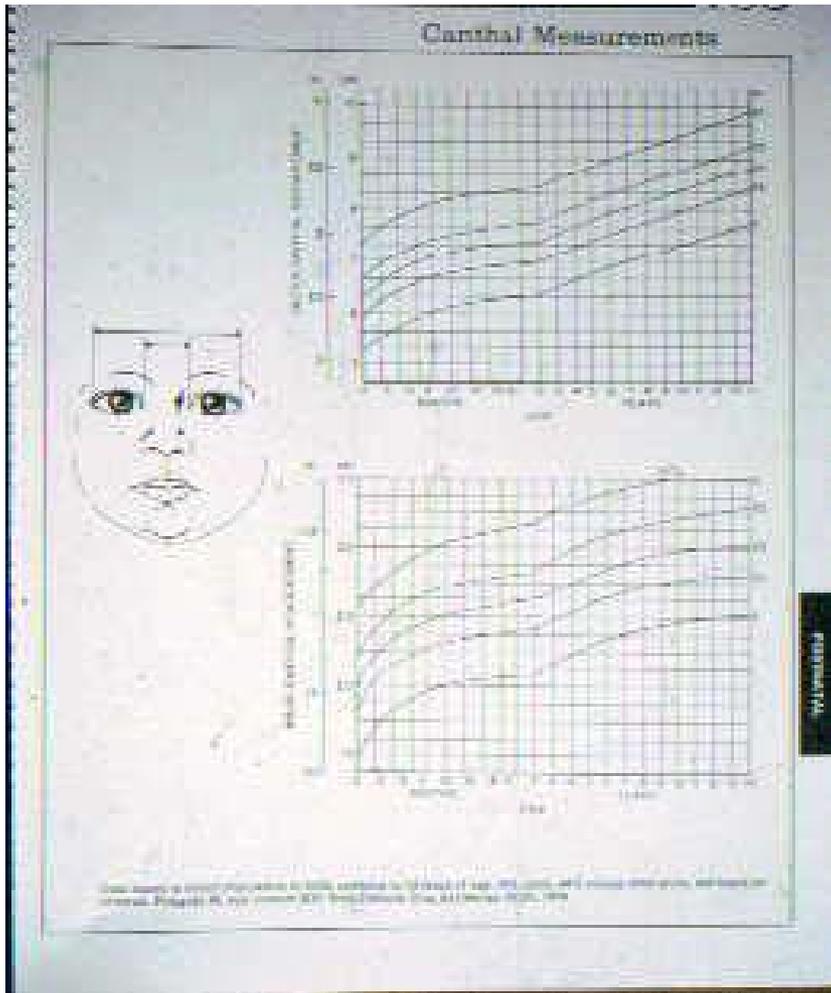


Anomalie minori

- Difetto congenito di scarsa o nessuna importanza medico-chirurgica che può, in alcuni casi, avere qualche rilevanza dal punto di vista estetico
- La presenza di 1 o 2 anomalie minori è frequente nella popolazione generale (15%)
- La presenza di 3 o più anomalie minori è rara nella popolazione generale e spesso accompagnata dalla presenza di un'anomalia maggiore
- La maggioranza delle a. minori è localizzata al volto

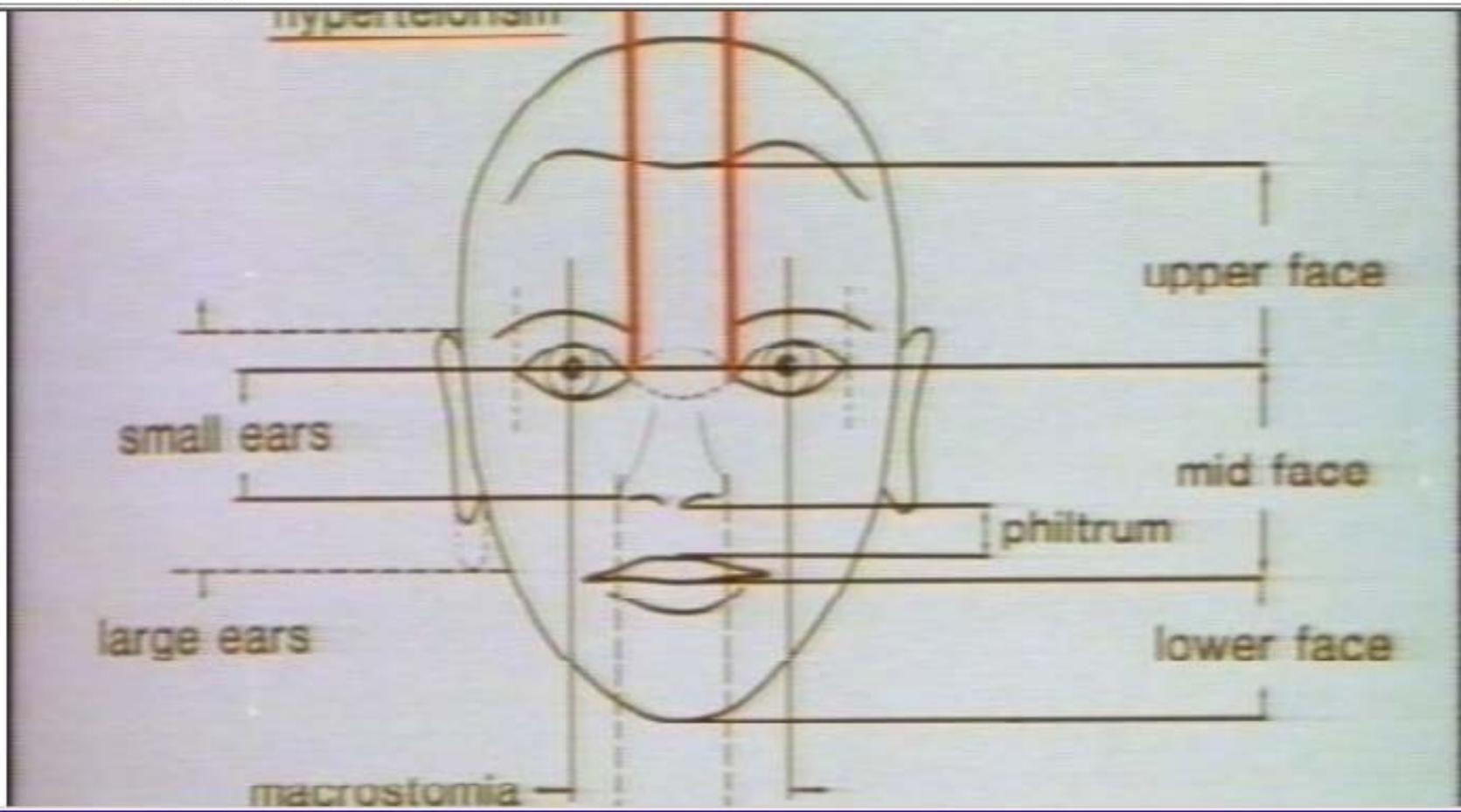
Difetto antropometrico

Nessuna differenza sostanziale nel suo significato con le anomalie minori se non che la differenza dalla popolazione generale può essere quantificabile



Group: Abnormal orbital region
Category: Face - Orbital Region
Statistics: Syndromes - 657
Patients - 352

Schema di riferimento

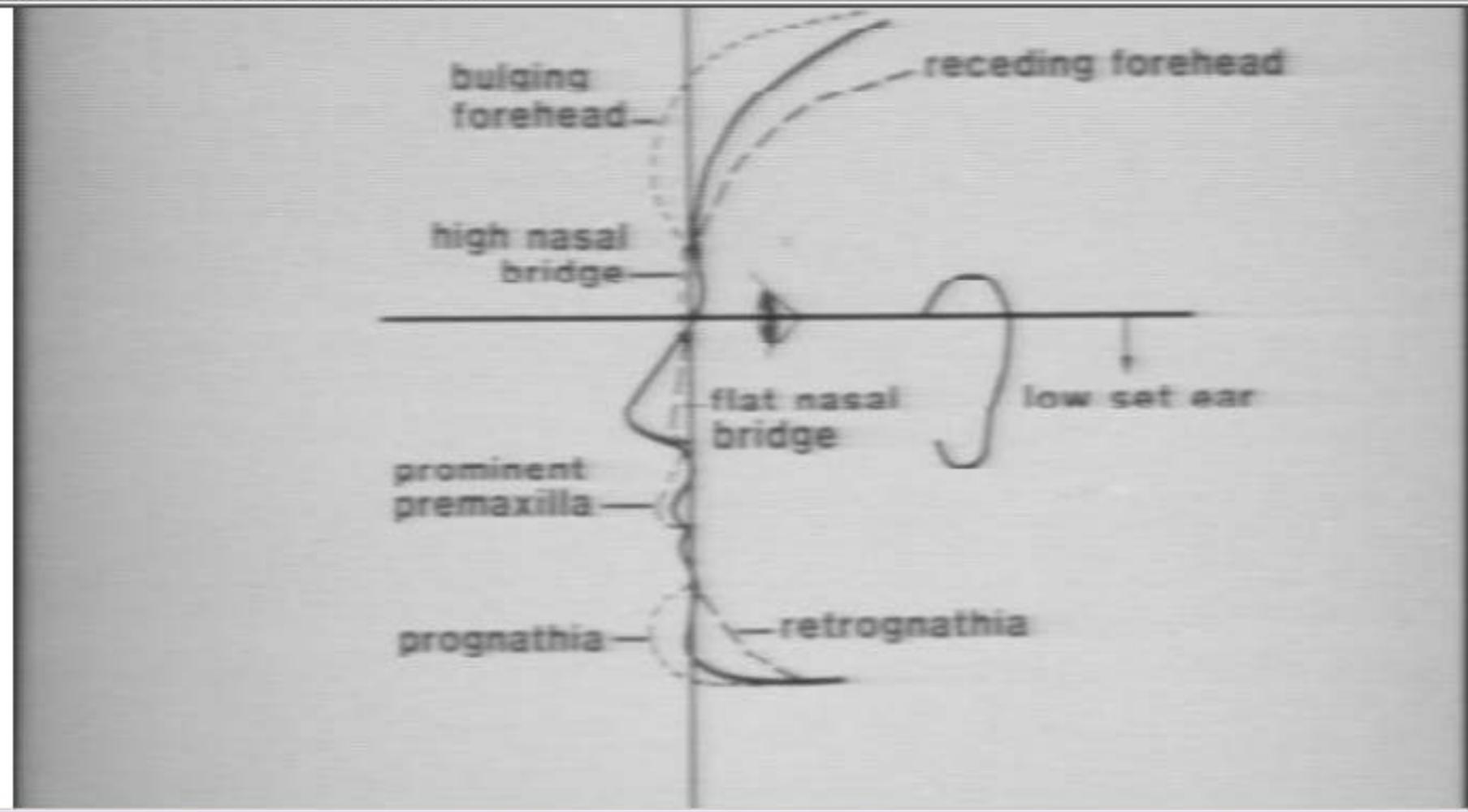


Backward sloping forehead

Schema di riferimento

Group: Abnormal skull (see Scalp Hair)

Category: Skull/Scalp (See Radiology: Skull)



Elements of Morphology: Standard Terminology for the Head and Face

Judith E. Allanson,^{1*} Christopher Cunniff,² H. Eugene Hoyme,³ Julie McGaughan,⁴ Max Muenke,⁵ and Giovanni Neri⁶



FIG. 24. *Face, broad.* An increased width of the upper and lower face.

Face, Coarse

Definition: Absence of fine and sharp appearance of brows, nose, lips, mouth and chin, usually because of rounded and heavy features or thickened skin with or without thickening of subcutaneous and bony tissues (Fig. 25). *subjective*

Comments: Note that this is a bundled term, which conveys an

Face, Flat

Definition: Absence of concavity or convexity of the face when viewed in profile (Fig. 26). *subjective*

Comments: A useful guide is to imagine that a line connecting the glabella to the anterior most part of the mandible touches the top of the philtrum where it meets the base of the columella. The glabella is the most prominent point on the frontal bone above the root of the nose. If the superior philtrum is anterior to this line the face is convex, if the superior philtrum is posterior to this line the face is concave.



Elements of Morphology: Standard Terminology for the Periorbital Region

Bryan D. Hall,^{1*} John M. Graham Jr.,² Suzanne B. Cassidy,³ and John M. Opitz⁴

crescent-shaped crease on the upper eyelid represents the location of attachment of the levator palpebrae muscle to the orbicularis oculi muscle [Goss, 1959].

Lacrimal punctum {plural: puncta}: This structure represents the external aperture of the tear duct system. It can be absent,



FIG. 2. Typical eyebrow with mild arch, widening medially, and gradual thinning laterally.

rupted by “Eyelashes...”).

DEFINITIONS

Ablepharon

Definition: Absent eyelids (Fig. 4). *objective*

Comments: In *Ablepharon* the globe is continuously exposed [Stevens and Sargent, 2002]. It is arguable whether true aplasia of



FIG. 4. *Ablepharon*, or absent eyelids, in a patient who also has *Telecanthus* and *Downslanted palpebral fissures* [courtesy of C. Stevens, M.D.].

Come facciamo diagnosi di sindrome malformativa ?

Grazie al solo uso di test genetici
"aspecifici"

(cariotipo, studio telomerico, X fragile,
array CGH)

Grazie all'uso mirato di test genetici
(FISH, analisi molecolari per singoli geni)

Grazie al solo riconoscimento clinico

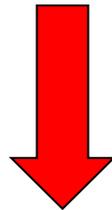
Diagnosi da uso di test "aspecifici" ma.....



Come facciamo diagnosi di sindrome malformativa ?

Grazie all'uso mirato di test genetici

Grazie al solo riconoscimento clinico



Ipotesi diagnostica "gestaltica"

Ipotesi diagnostica "gestaltica"

Riconoscimento di un insieme
di tratti somatici che ci
ricordano "un volto noto"

Diagnosi gestaltica

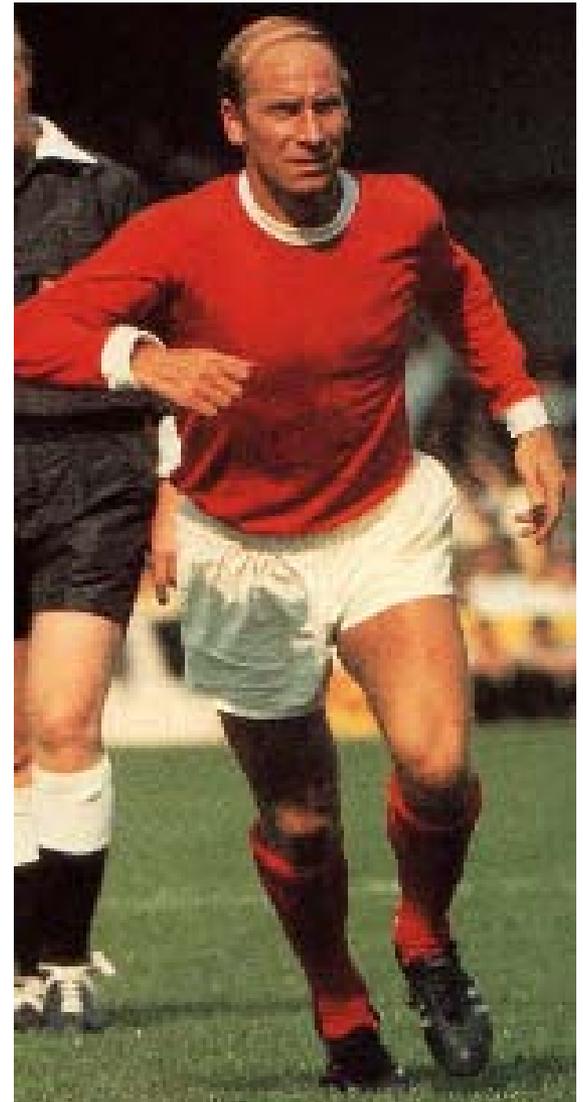


Hearts and Halos this Month

Diagnosi gestaltica



Diagnosi gestaltica per "addetti ai lavori"

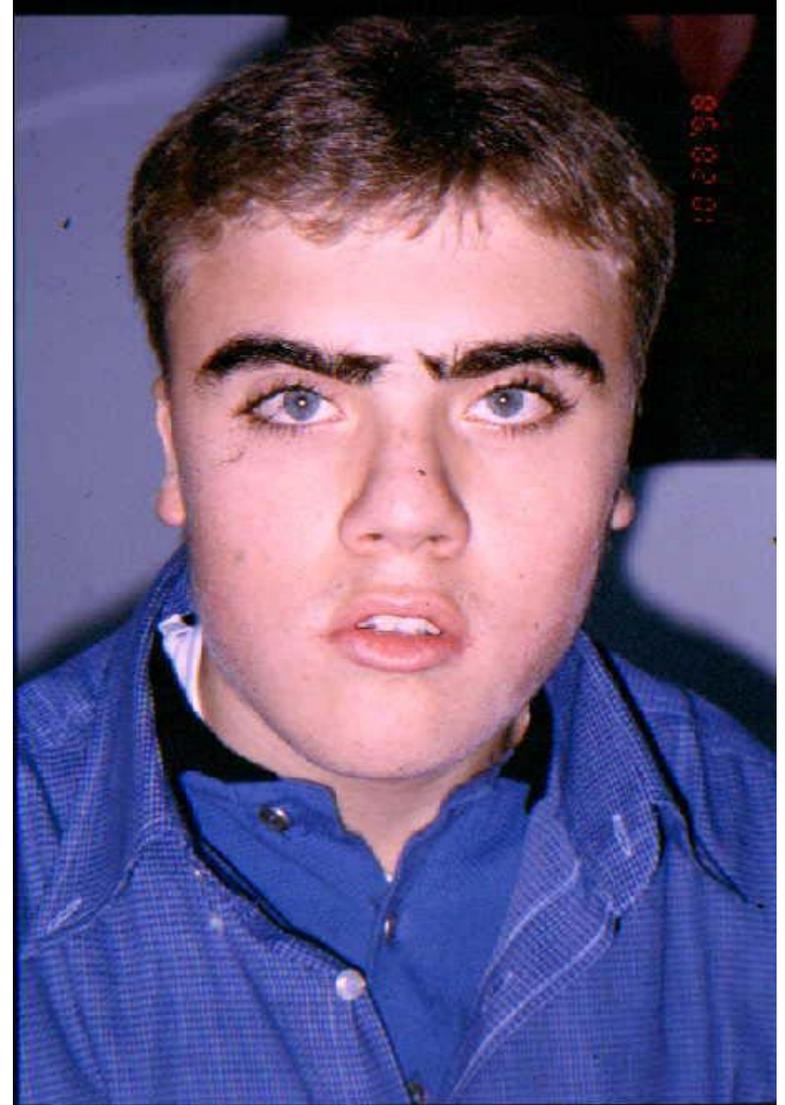
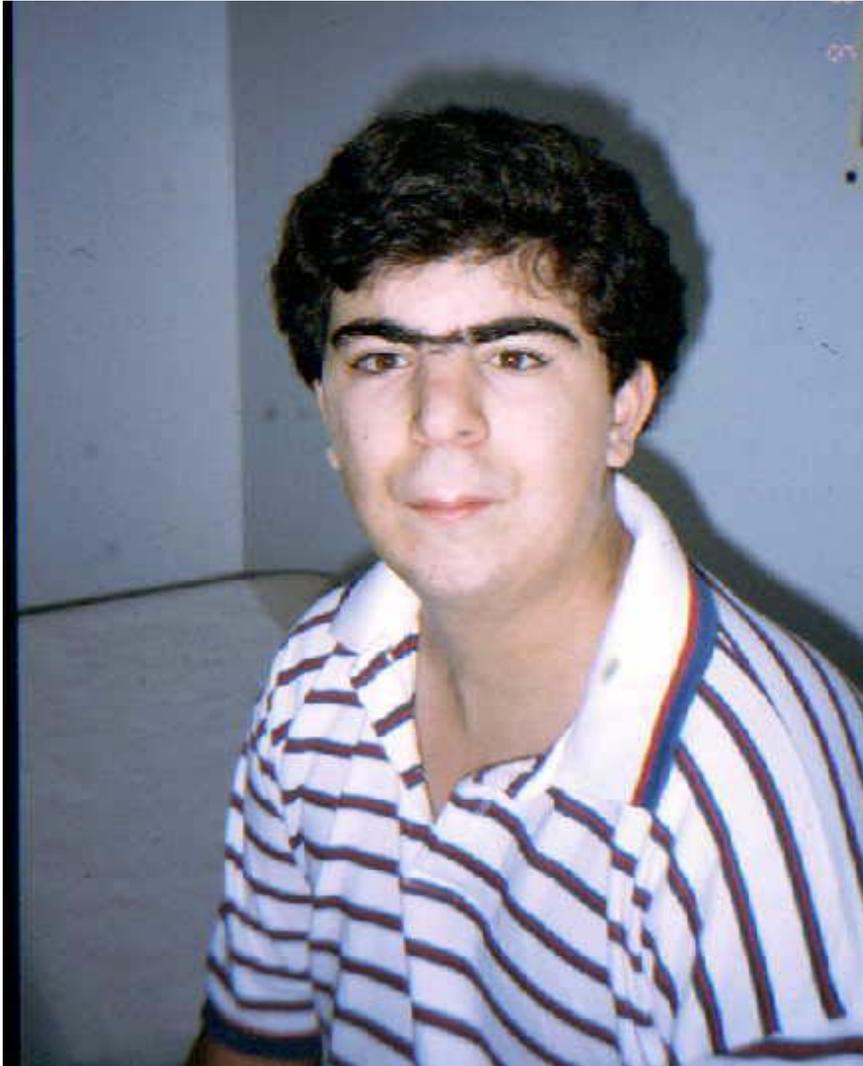


1° key message



- Quasi mai è la singola anomalia minore ad essere patognomonica per una determinata condizione
- Solo l'insieme di anomalie minori definisce la "gestalt" di una condizione

....a proposito di sinofria



2° Key message

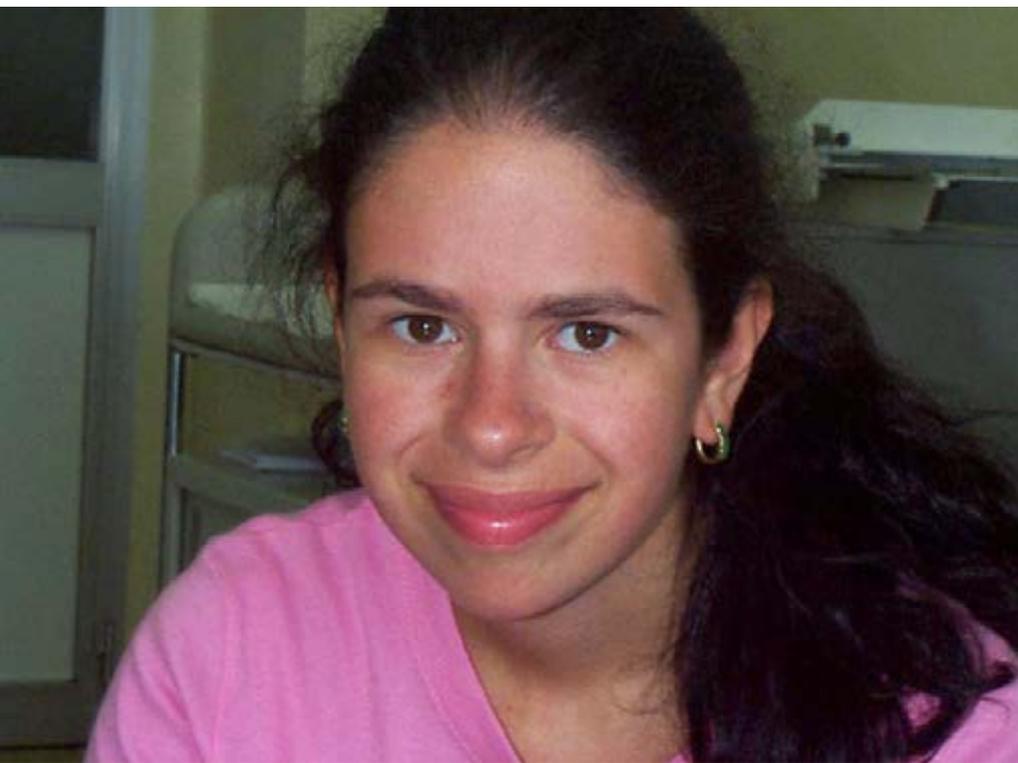


Non è solo la positività delle singole anomalie minori a permettere di porre una diagnosi ma le caratteristiche del viso nel loro **INSIEME** (gestalt)

Pazienti 1 e 2

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

Paziente 1



Paziente 2



3° key message



Alcune condizioni e/o alcuni pazienti possono mostrare un'evoluzione nel tempo delle loro caratteristiche somatiche che rendono la "diagnosi gestaltica" più evidente nel corso degli anni











Antonio 20 anni







Caratteristiche che rendono più difficile l'interpretazione del fenotipo nel neonato

- Espressione parziale del fenotipo dismorfico
- Presenza di sondini, ventilatore, apparecchiature di monitoraggio che rendono difficile lo stesso E.O

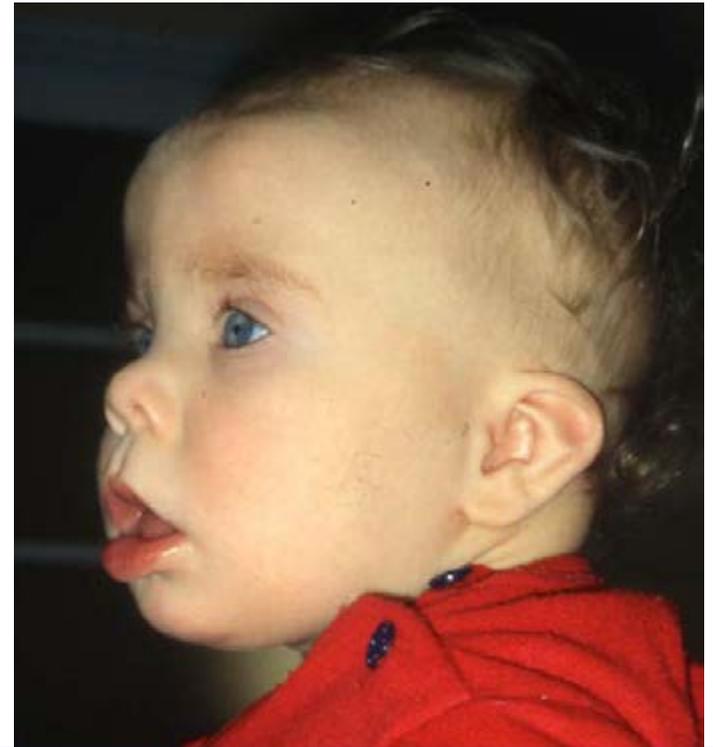


Segni clinici che indirizzano la diagnosi.....



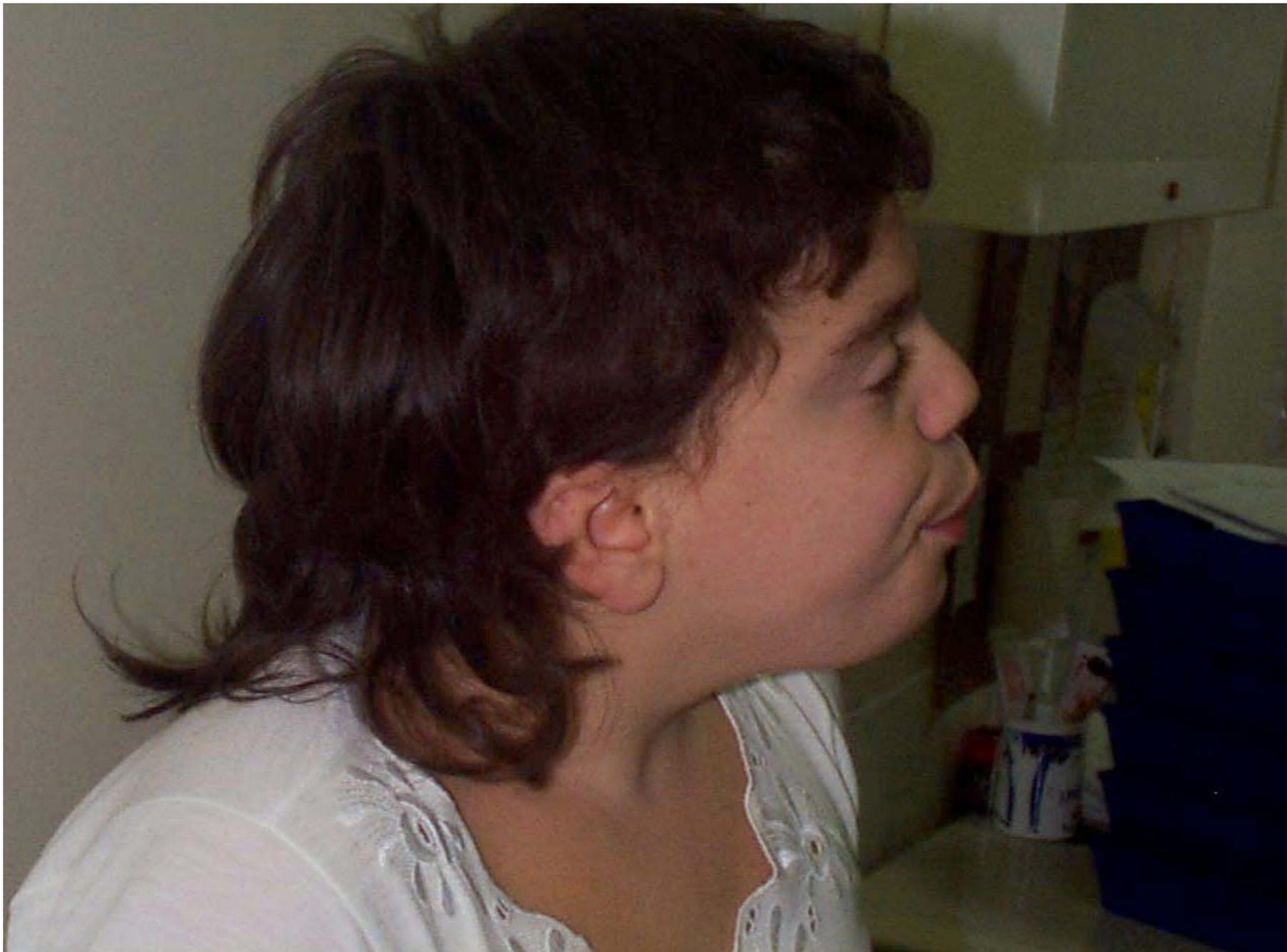


Impianto capelli regione frontale



Impianto peculiare della S. Pallister Killian
(mosaicismo per isocromosoma 12p
solo su fibroblasti cutanei)





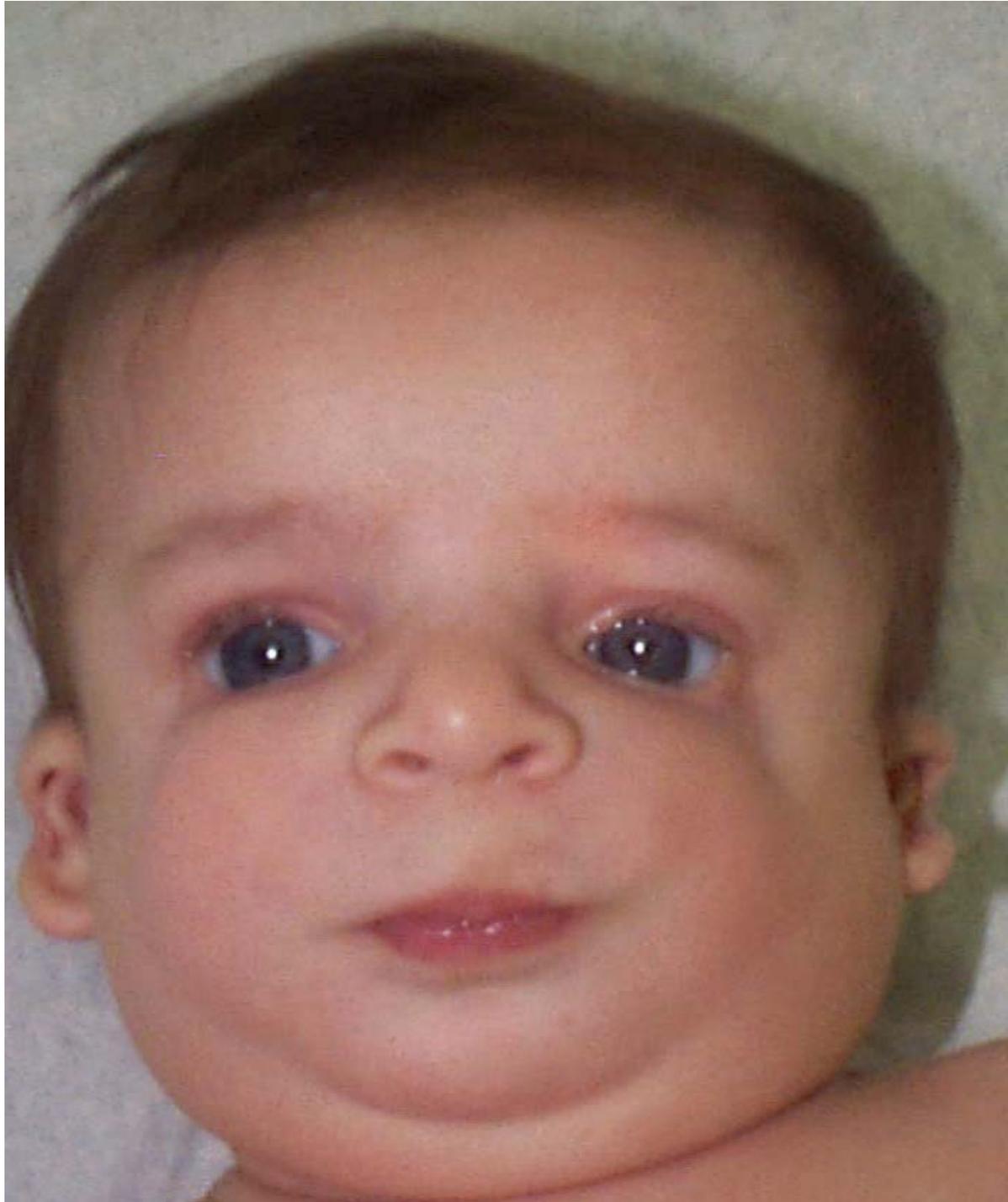
Particolarità palpebrali









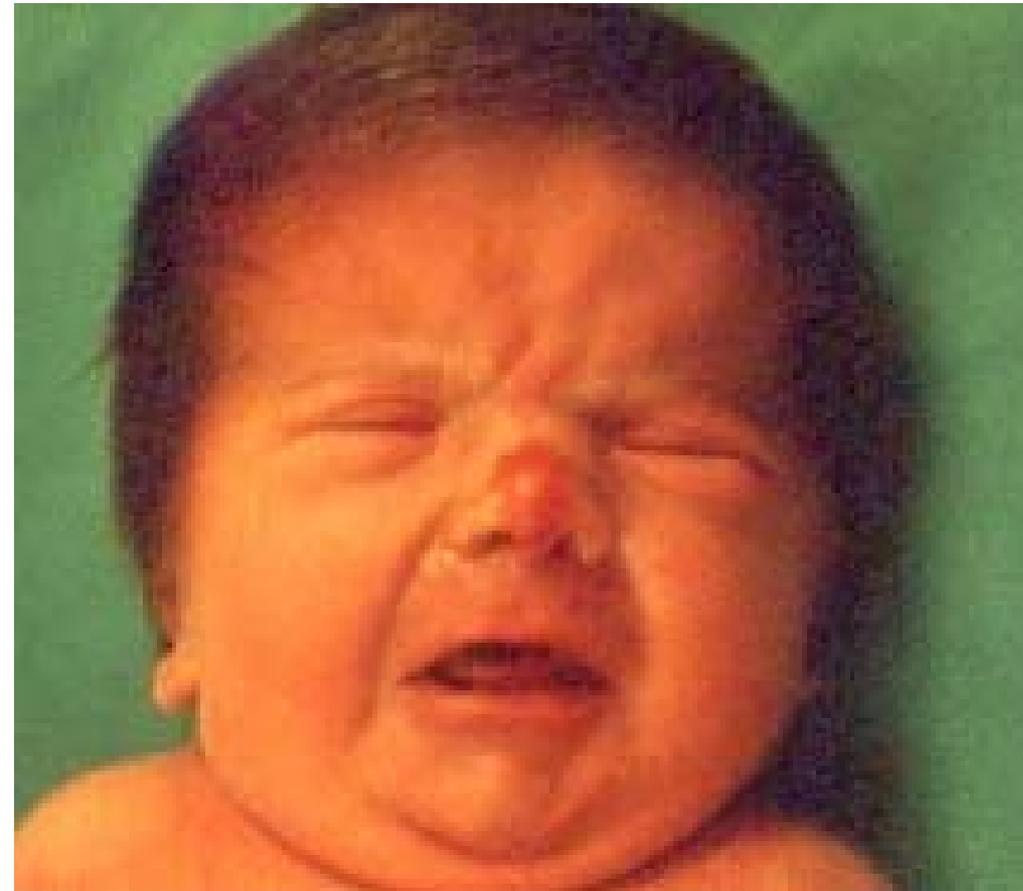




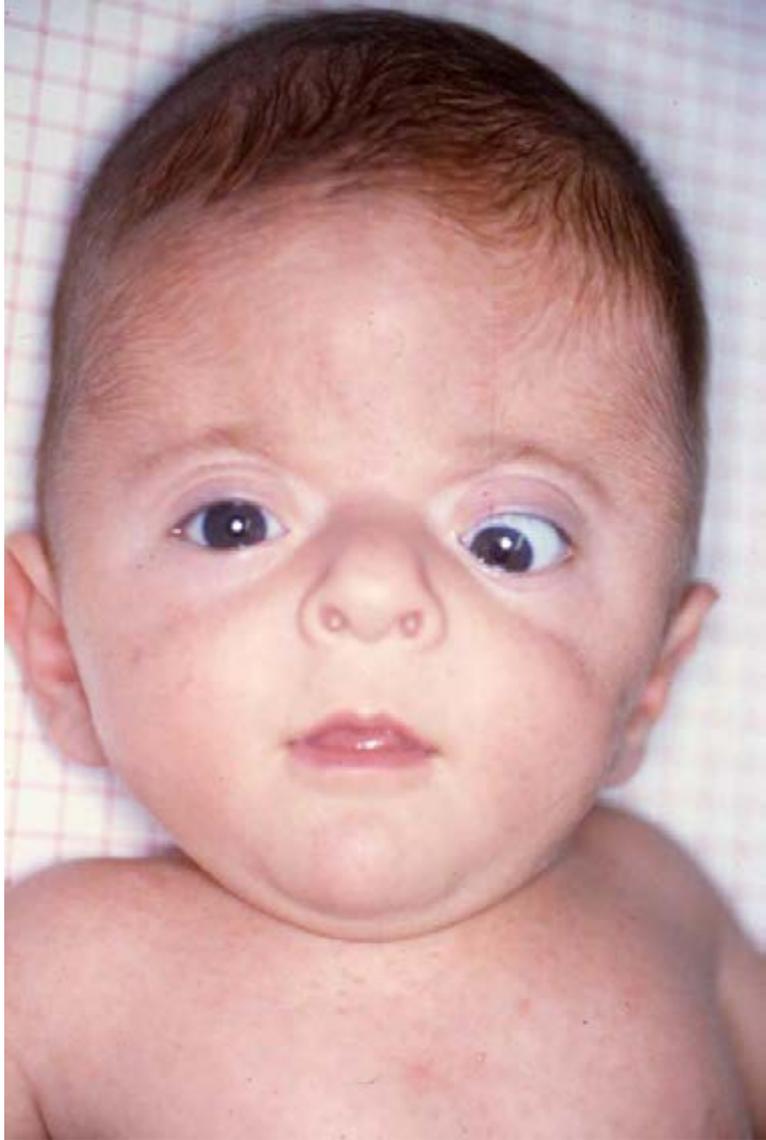
Particolarità iridee



Ipertermalismo



Prominenza bulbi oculari











Nasi "celebri"



**Greck
helmet
face**













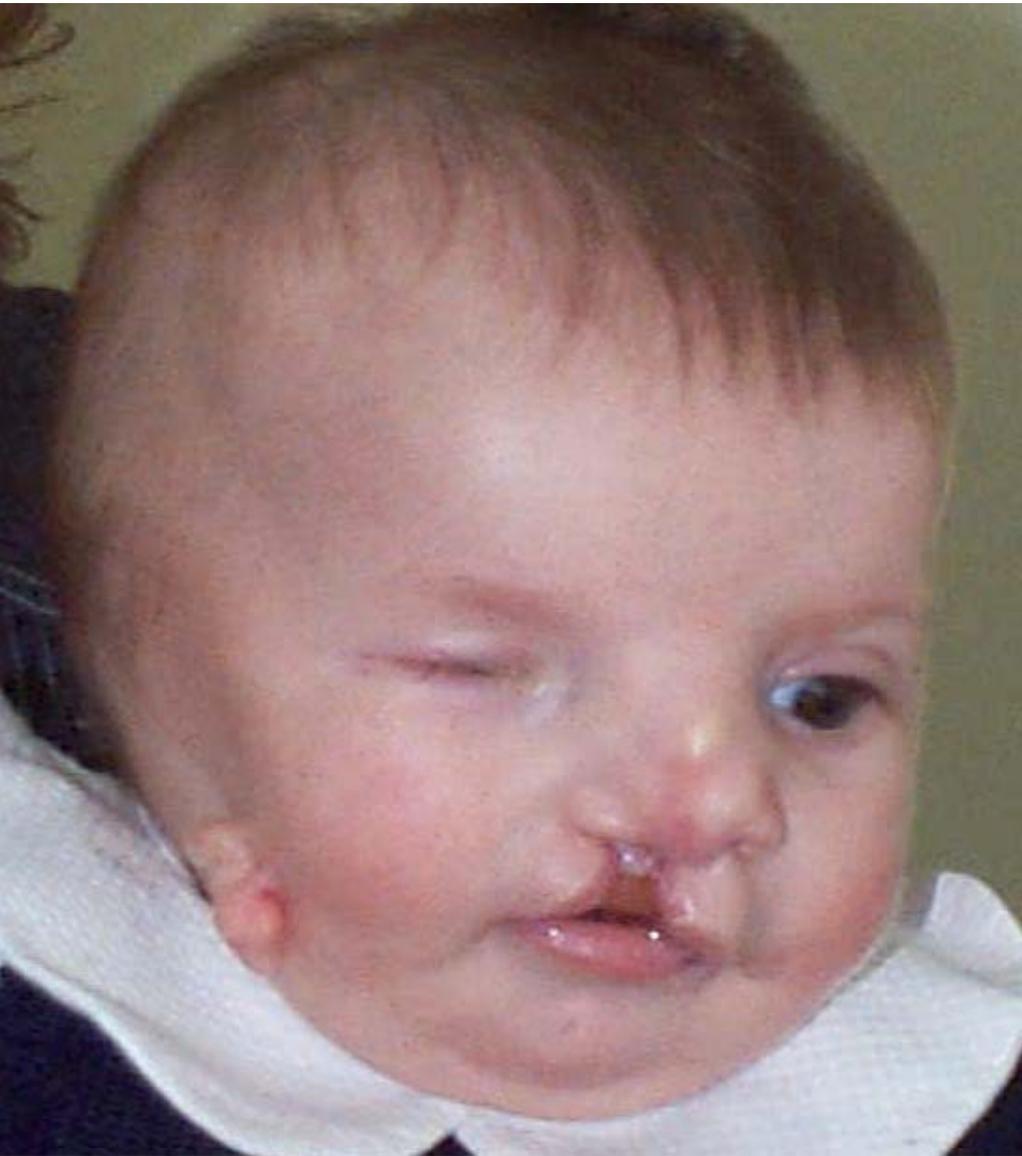


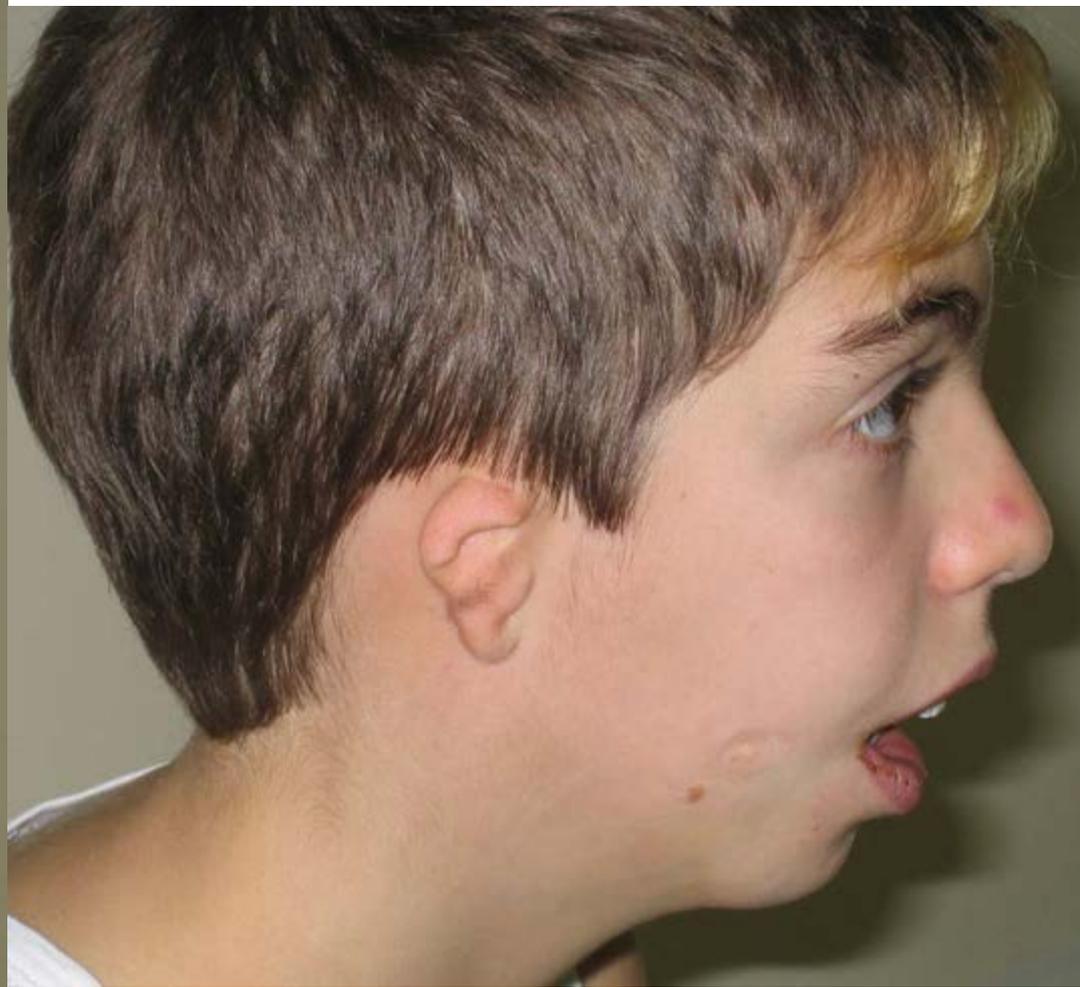
Padiglioni auricolari a impianto basso e ruotati posteriormente











SEQUENZA DI PIERRE-ROBIN

Palatoschisi a U

Microretrognazia

Glossoptosi



Ipomobilità oro-facciale fetale

o

primitiva ipoplasia mandibolare



Ipomobilità e posizione alta e retroposta della lingua

(glossoptosi)



Palatoschisi a U

DISFAGIA

SINTOMATOLOGIA RESPIRATORIA OSTRUTTIVA

(Sindrome Glossoptosi-apnea)

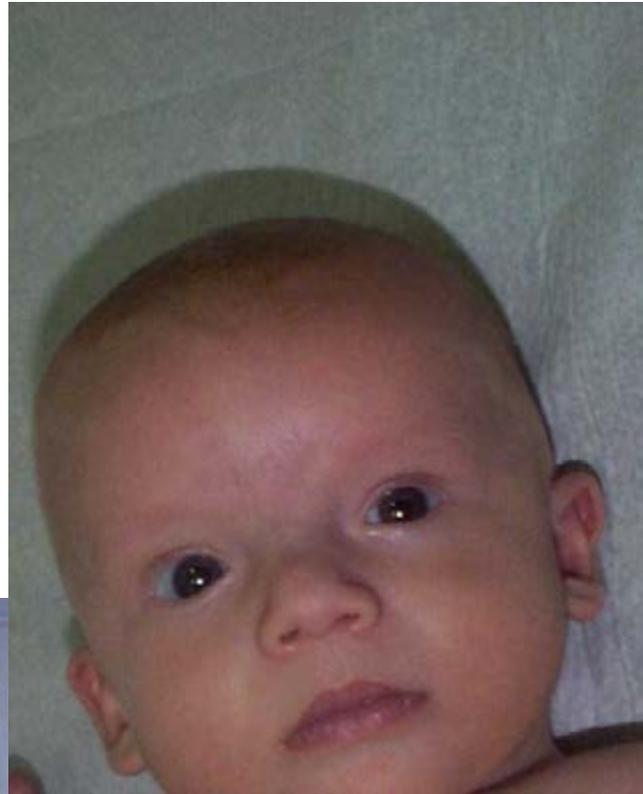
SEQUENZA DI PIERRE-ROBIN

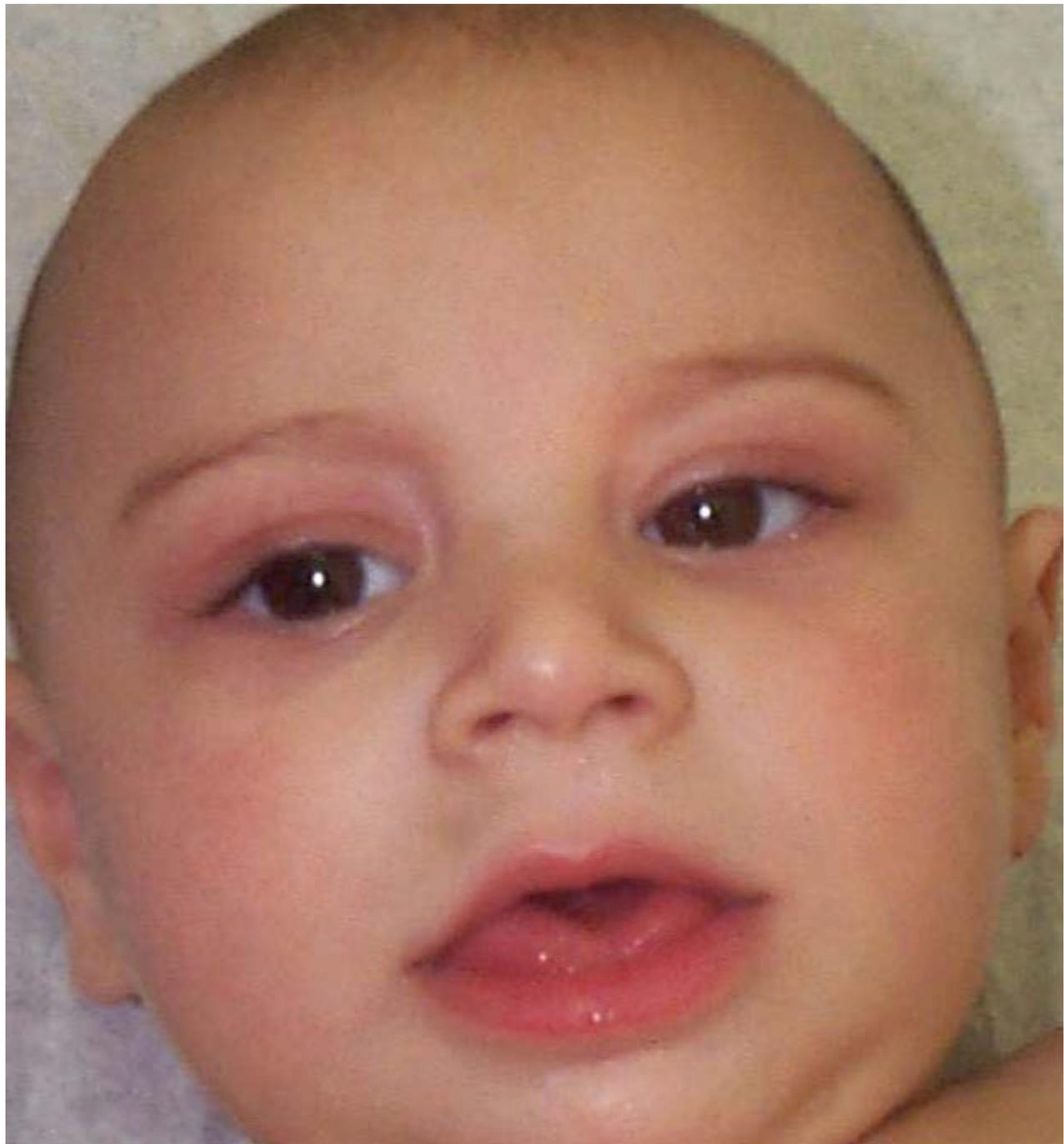


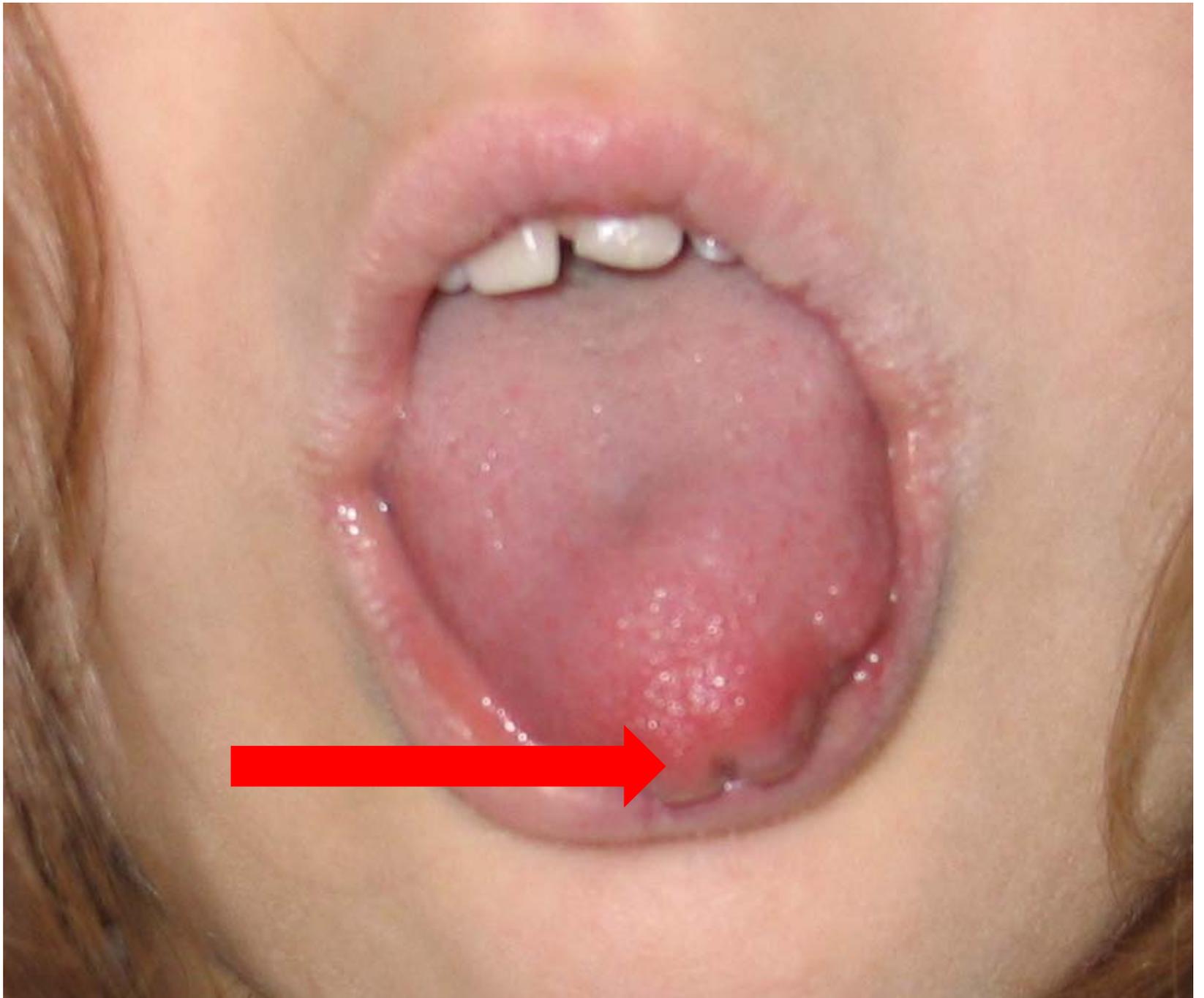


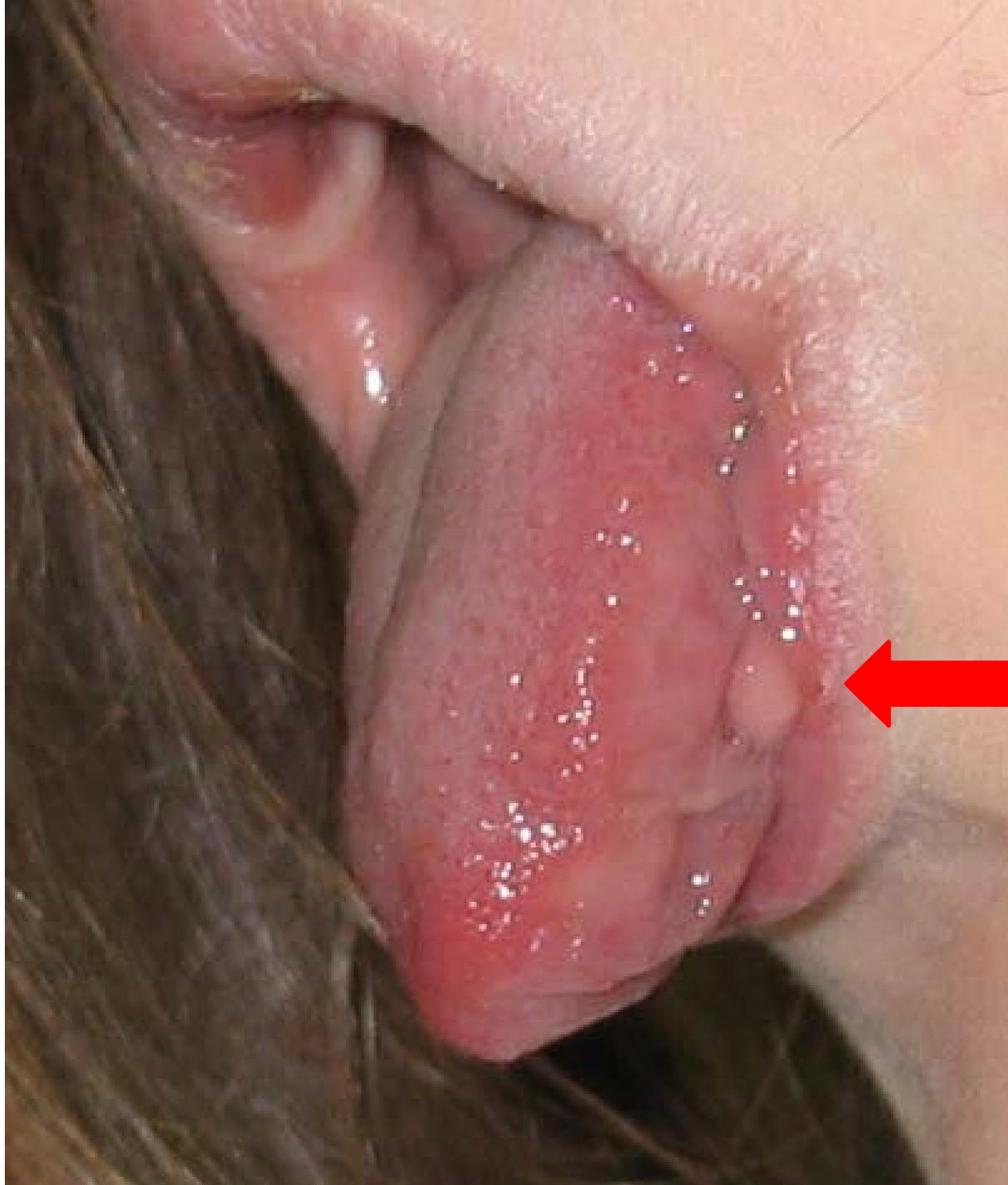


Sindrome da microdelezione 22q11.2









Contratture articolari / artrogriposi







S. Beals

Mutazioni FBN2 (#5q23-
q31), AD

Habitus marfanoide

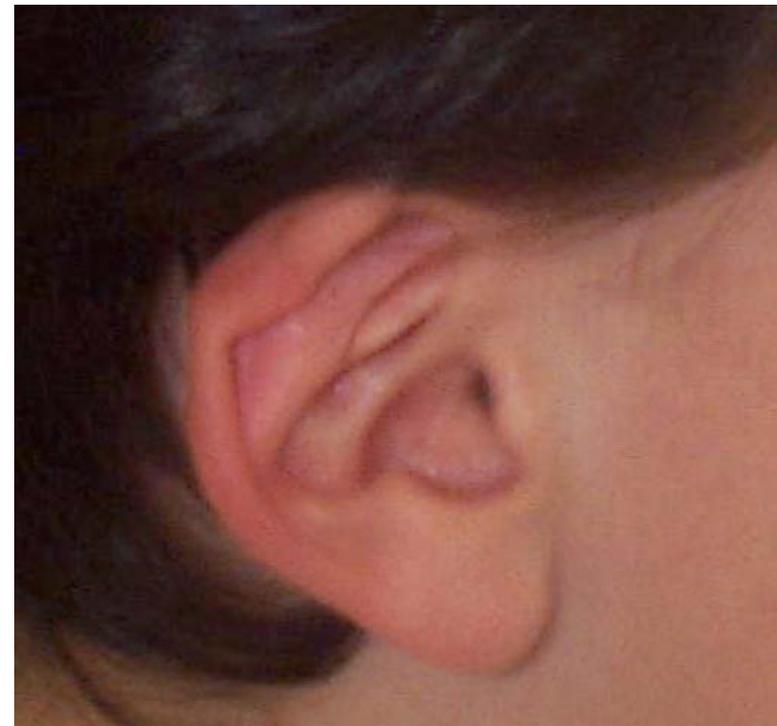
Aracnodattilia

Scoliosi

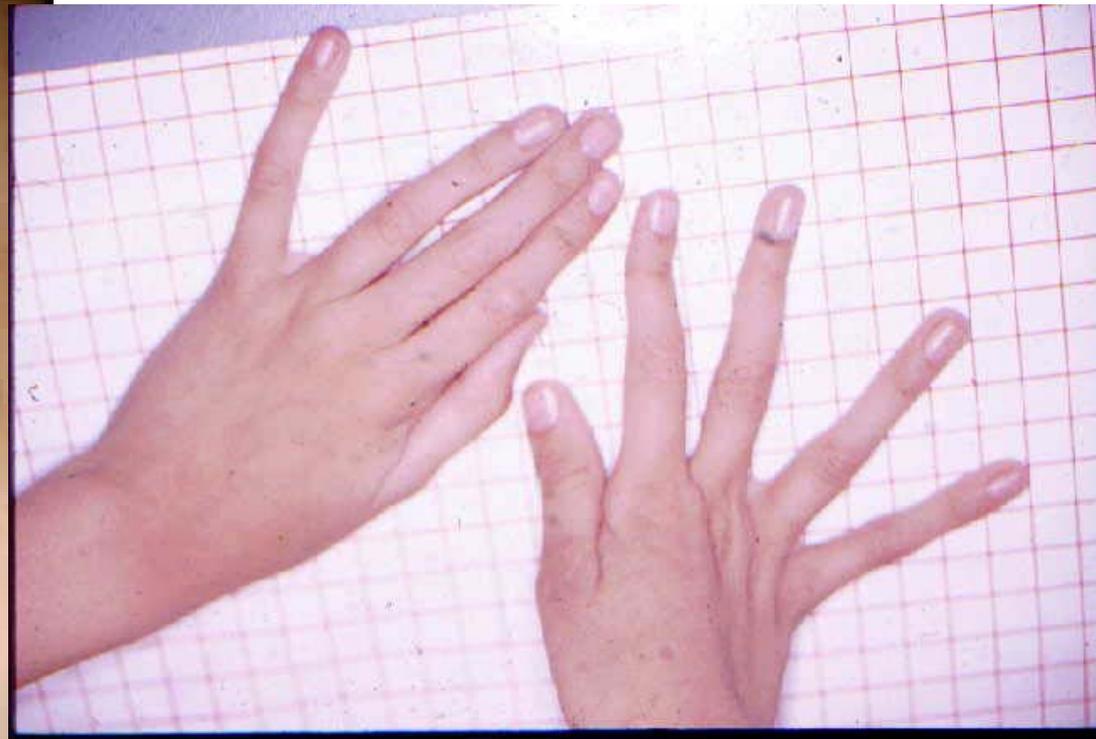
Contratture articolari

Anomalie dei padiglioni
auricolari

Cardiopatie congenite



Estremità



Estremità









CAMPAGNA NAZIONALE DI SENSIBILIZZAZIONE

PROTEGGILO

CON LO SCREENING NEONATALE METABOLICO
IL SUO FUTURO INIZIA CON LA PREVENZIONE



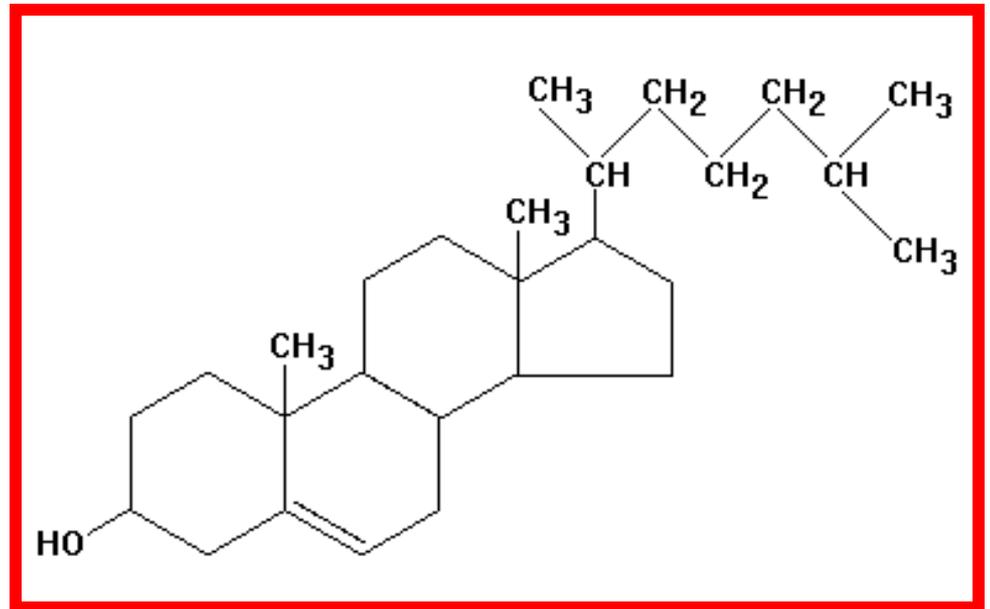
aismme

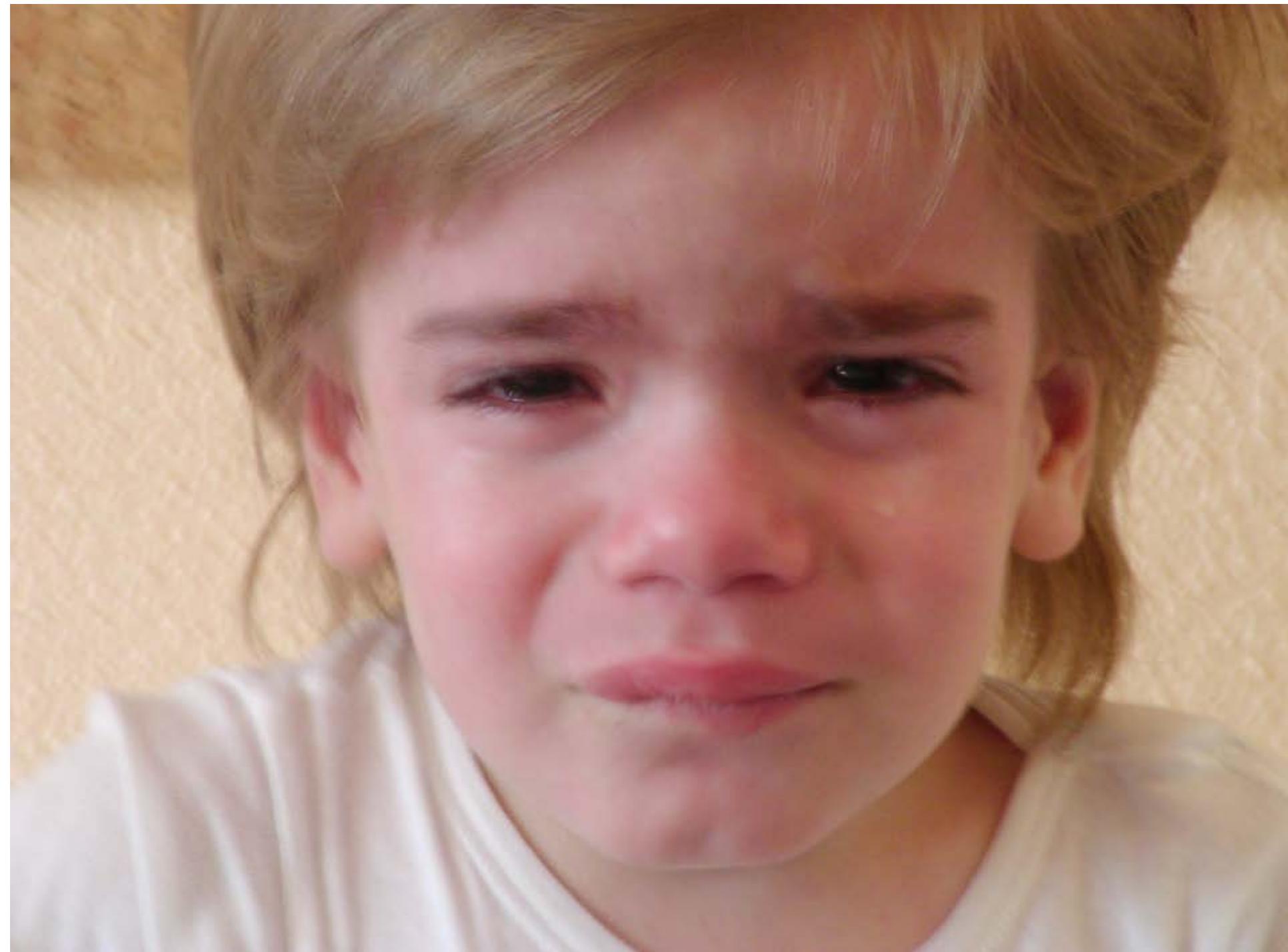
Un bambino su 500 nasce affetto da una malattia metabolica ereditaria, solo 1 su 4 viene riconosciuto in tempo. Lo Screening neonatale metabolico allargato permette una diagnosi precoce che evita al bambino gravi handicap o la morte.

è un'iniziativa promossa da:



Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie . onlus







Sindrome di Marfan



Elementi importanti per mettersi nelle condizioni di fare un buon lavoro diagnostico

- Osservare
- Descrivere con precisione
- Oggettivare con immagini fotografiche adeguate
- Interpretare

Navigation icons: back, print, search, home, refresh, zoom, edit, list, Go to: [input field], save.

✓ Acrocallosal - agenesis corpus callosum; mental retardation; polydactyly	3
✓ Catel-Manzke - cleft palate; accessory metacarpal	3
✓ Fetal thalidomide	3
✓ Goldenhar (facio-auriculo-vertebral) syndrome/hemifacial microsomia	3
✓ Hallermann-Streiff - oculo-mandibulo-dyscephaly; hypotrichosis	3
✓ Noonan syndrome	3
✓ Robinow (fetal face) syndrome	3
✓ Smith-Magenis syndrome	3

4° key message

I figli fisiologicamente
assomigliano ai loro genitori



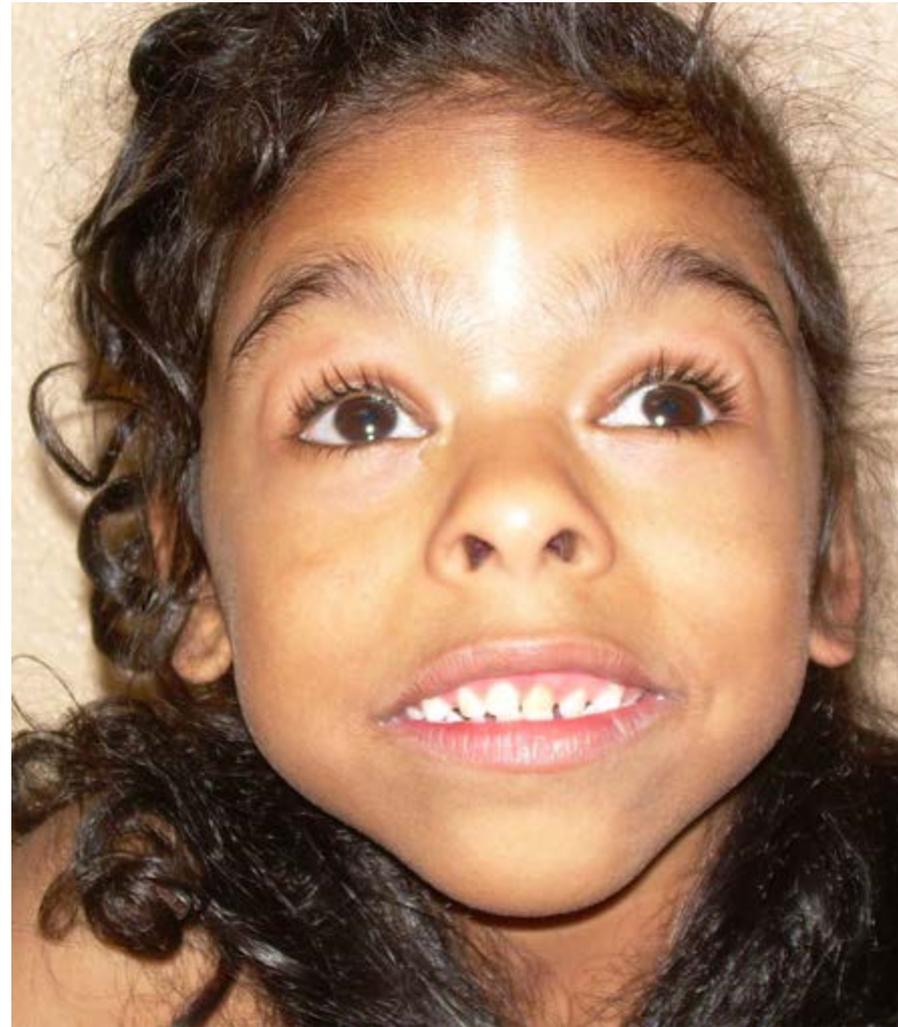
5° key message



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

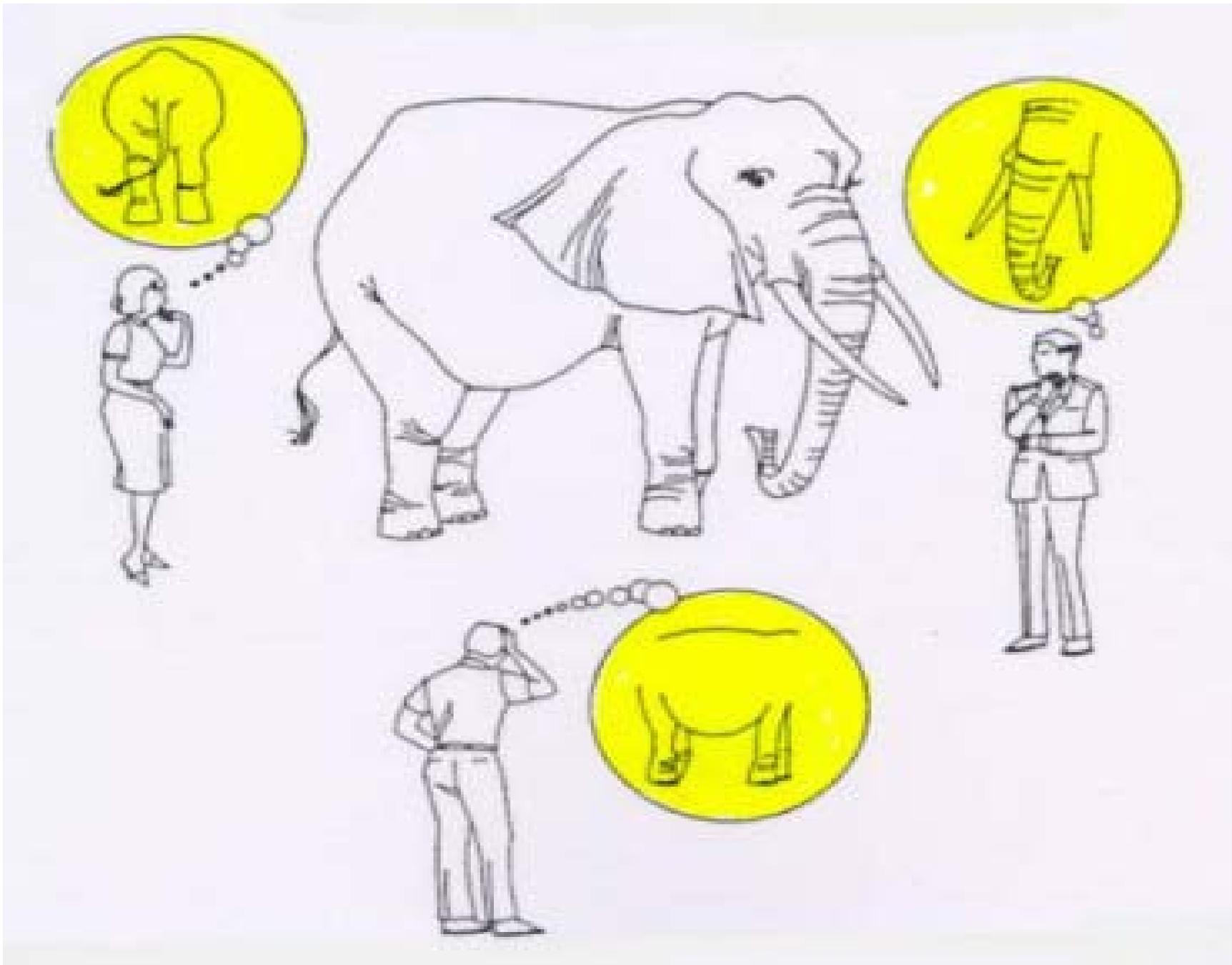


Sempre più difficile.....



In sintesi....

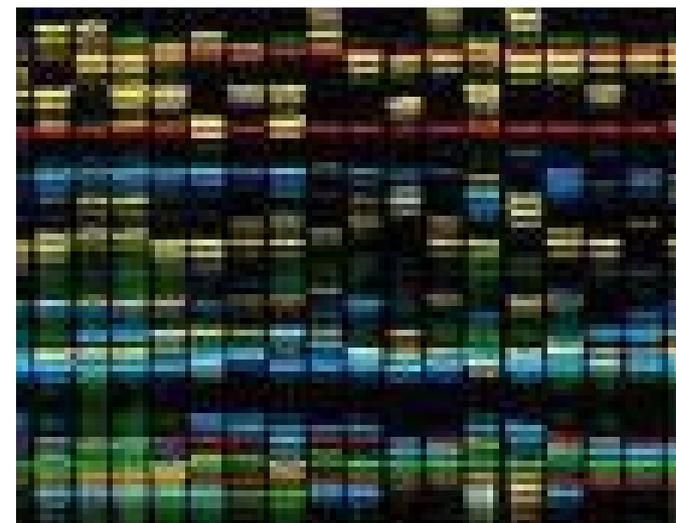
- I dismorfismi rappresentano un **elemento di grande importanza e potenza diagnostica** in genetica clinica
- Devono però essere valutati:
 1. nel loro insieme
 2. nel contesto clinico più generale del paziente
 3. nel contesto familiare /etnico del neonato stesso



Fare un buon E.O.D è il punto di partenza per comprendere la realtà nella sua giusta prospettiva



Gli strumenti della diagnosi



....chi cerca trova.....

1) se cerca bene

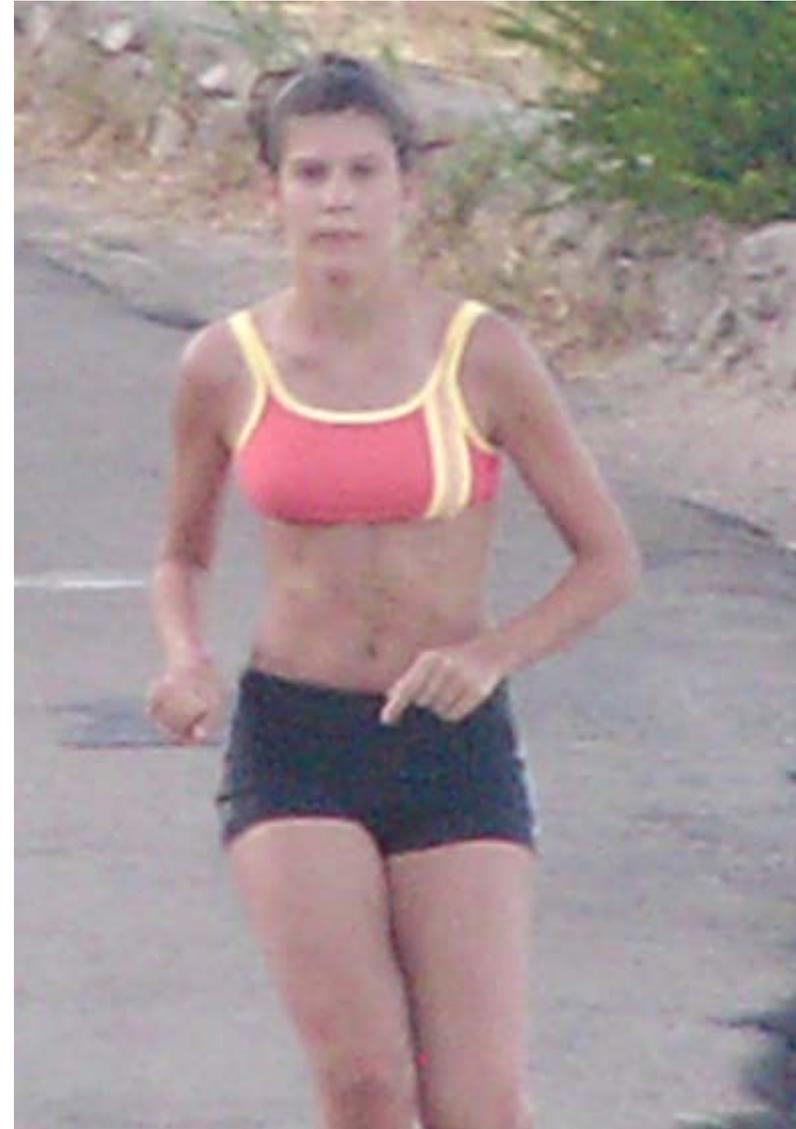


"IL FUTURO DELLA RICERCA ITALIANA"



2) se c'è qualcosa da trovare !!

Grazie per l'attenzione !!



A woman in a white and green athletic outfit is running towards the camera on a city street. In the background, other runners and spectators are visible, along with a signpost and a tree. A yellow banner with red text is overlaid at the bottom of the image.

Grazie per l'attenzione !!